

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Monsieur Jean-Philippe LERCH
né le 7 Juin 1941 à Clermont-Ferrand - 63

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1968

Influence
de L'HYDROQUINIDINE
sur la conduction
Auriculo-Ventriculaire
(Étude expérimentale chez le chien)

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. DASTUGUE, *Professeur*

M. JALLUT, *Professeur*

M. PIGNIDE, *Maître de Conférences Agrégé*

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Monsieur Jean-Philippe LERCH
né le 7 Juin 1941 à Clermont-Ferrand - 63

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1968

Influence
de L'HYDROQUINIDINE
sur la conduction
Auriculo-Ventriculaire
(Étude expérimentale chez le chien)

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. DASTUGUE, *Professeur*

M. JALLUT, *Professeur*

M. PIGNIDE, *Maître de Conférences Agrégé*



Doyen : G. MEYNIEL.

Assesseur : M. COULET.

Doyen honoraire : M. CUVELIER.

Directeur honoraire : M. MERLE.

Professeurs honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, GAUTHIER, POMMÉ.

I. — PROFESSEURS TITULAIRES :

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique obstétricale.
BERGER. — Chimie analytique.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie Médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie Pathologique.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GRAS. — Clinique Médicale.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie médicale.
LATAIX. — Pathologie chirurgicale.
MERCIER. — Anatomie.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-phthisiologique.
PETIT. — Médecine légale et Médecine sociale.
POROT. — Clinique neurologique et psychiatrique.
POURRAT. — Matière médicale.
Mlle RAMPON. — Thérapeutique.
MM. ROUHER. — Clinique ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique médicale B.
THIEBLLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.
TRONCHE. — Pharmacie chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique médicale infantile.

II. — PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL :

- MM. CHAMPEIX. — Médecine légale et Médecine du Travail.
VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE :

- MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
CLUZEL. — Bactériologie.
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
GERMAIN. — Clinique chirurgicale B.
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.

IV. — MAITRE DE CONFERENCES AGREGES :

- M. BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie minérale et Minéralogie.
Mme GAILLARD. — Physique pharmaceutique.
Mme MOINADE. — Médecine générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE. — Médecine générale.
Mme POURRAT. — Botanique.
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie pathologique.

V. — AGREGES :

- MM. FOURRIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
RENARD. — Pneumo-Phthisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

VI. — DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES :

- MM. JARREAU. — Matière médicale.
MALET. — Histologie et embryologie.
MARCHEIX. — Médecine générale et Thérapeutique.
PLAGNE. — Cancérologie.

Attache Principal : M. BERTHON.

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DUCHÊNE-MARULLAZ

Professeur de Physiologie

Directeur de l'Institut de Recherches Cardiolgiques de Royat

Chevalier des Palmes Académiques

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur DASTUGUE

Professeur de Biochimie Médicale
Docteur en Médecine et en Pharmacie
Docteur ès Sciences
Biologiste des Hôpitaux
Lauréat de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Qui, après nous avoir marqué par la qualité et le dynamisme de son enseignement magistral, a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre juge.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur JALLUT

Professeur de Séméiologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

La profondeur de ses connaissances dans le domaine cardio-vasculaire, son sens de l'humain tant apprécié de ses malades et de ses élèves nous l'a fait choisir pour juger ce travail.

Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé PIGNIDE

Maître de Conférences Agrégé (Médecine générale et Thérapeutique)
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

L'intérêt qu'il porte à l'expérimentation pharmacodynamique notamment dans le domaine cardio-vasculaire le désignait pour être notre juge.

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre jury.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Avant-Propos

C'est pour nous un devoir avant d'aborder notre propos, d'exprimer notre gratitude à tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail.

Nous devons, tout d'abord, témoigner notre reconnaissance aux expérimentateurs de l'Institut de Recherches Cardiológicas de Royat qui nous ont offert certains fruits de leur activité durant l'été 1967. Les protocoles que nous avons consultés sont un témoignage de leur ardeur et de leur dévouement à la recherche, puisque les essais se sont souvent poursuivis tard dans la nuit.

Autour de notre Maître, le Professeur Duchêne-Marullaz, étaient réunis, cette fois encore, le Professeur Agrégé Schaff et Mademoiselle Lautier, de Strasbourg, Monsieur Cotonat, Chef de travaux de Pharmacodynamie à Toulouse, Messieurs Condat, Jean, Boudah.

Madame Lavarenne, Chef de travaux de Pharmacologie médicale à la Faculté de Médecine, fait depuis de nombreuses années partie de cette équipe. Elle a bien voulu nous apporter une aide précieuse pour rassembler les documents bibliographiques.

A tous nous disons merci.

Introduction

La quinidine a été découverte en 1833 par Delondre, dans les résidus de fabrication de la quinine, à partir de l'écorce de quinquina. C'est Pasteur qui, vingt ans plus tard, en réalisa la préparation et la dénomma.

Or, dès 1749, Jean-Baptiste de Senac, dans son « Traité de la structure du cœur, de son action, de ses maladies », fait allusion à l'intérêt de l'écorce de quinquina dans les palpitations rebelles.

Mais c'est une observation fortuite qui devait attirer l'attention de Wenckebach sur l'intérêt de la quinine dans certaines formes d'arythmie.

« En 1912 un malade vint me trouver pour le soigner. Il présentait des attaques de fibrillation auriculaire. Devant mon impuissance il me dit qu'il connaissait le moyen de faire cesser ces crises. Ne le croyant pas, il me promit de revenir le lendemain avec un pouls régulier, et il le fit... Je fus très surpris par cela, surtout après avoir essayé cette sorte de traitement sur de nombreux cas de fibrillation auriculaire. Mais je fus déçu, par le fait que la quinine régularisait la fibrillation auriculaire seulement dans quelques cas; et parmi ces cas, seulement quand l'attaque était toute récente, jamais quand elle durait depuis plusieurs années. »

Toutefois, c'est seulement à partir de 1918 que Frey étudia les différents alcaloïdes du quinquina chez des malades atteints de fibrillation auriculaire, et reconnut l'intérêt de la quinidine.

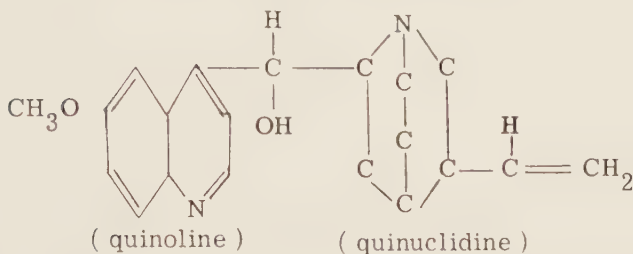
Dès 1921, le grand physiologiste Lewis commença l'étude systématique de ses actions pharmacodynamiques. Progressivement se dégagèrent des indications thérapeutiques plus serrées et plus formelles, avec des résultats d'ensemble précis et satisfaisants.

Pendant longtemps la quinidine a été le seul traitement efficace contre la fibrillation auriculaire. Cet alcaloïde garde tout son intérêt dans le traitement d'entretien auquel on soumet désormais les malades après choc électrique.

I. - GÉNÉRALITÉS - TOXICITÉ

La quinidine se présente sous forme d'une poudre blanche, très amère, insoluble dans l'eau. En thérapeutique, on utilise certains sels, les sulfates ou gluconates hydrosolubles ou encore l'hydroquinidine utilisée dans la partie originale de ce travail et que les chimistes obtiennent par hydrogénation.

Sa formule développée est la suivante :



La DL 50 du sulfate de quinidine est chez la souris, selon Caleswick (1951), de $593,9 \pm 83$ mg/kg par voie orale, de $189,96 \pm 39,5$ lors d'injections intrapéritonéales et de $66,97 \pm 3,96$ par voie intraveineuse. Le dernier chiffre est très comparable à celui proposé dans les mêmes conditions par Scott (1946) : $69 \pm 2,6$ mg/kg.

II - ABSORPTION et ÉLIMINATION

La quinidine est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal. Après administration orale, l'action thérapeutique maximum apparaît entre la première et la troisième heure et persiste six à huit heures.

Environ 80 % du produit est, dans le plasma lié aux protéines, dans les globules rouges de l'hémoglobine. La quinidine passe facilement dans tous les tissus, exception faite pour le système nerveux central protégé par la barrière hémato-méningée qui lui est imperméable. La concentration est approximativement la même dans les muscles striés, le cœur, le foie, les reins (Taggart, 1948 ; Wegria et Boyle, 1948 ; Luchi et coll., 1963).

Conn (1964) a réalisé des autoradiographies pour rechercher le lieu de la fixation cardiaque de quinidine marquée

au tritium. A la sixième heure qui suit l'administration, on en retrouve dans la plupart des constituants cellulaires, mais surtout au niveau des membranes, des mitochondries et de façon moindre dans les noyaux.

La quinidine est éliminée à moitié en deux heures environ. Le lieu principal de la transformation est le foie, notamment par intervention d'une aldéhyde oxydase. Mais tous les tissus, donc le cœur, participent à ce processus.

Les métabolites n'ont pas tous été identifiés mais la plupart se présentent sous forme de dérivés hydroxylés. Le radical hydroxyl se fixe sur le noyau quinoline, sur le noyau quinuclidine ou les deux (Brodie et coll., 1951). Les corps formés sont plus solubles que la quinidine. Moins fortement liés aux protéines, ils sont, en général, de moins bons anti-arythmiques. Les deux métabolites les plus importants sont le monohydroxy et la 2-hydroxyquinidine.

Environ de 10 à 50 % de quinidine sont retrouvés intacts dans les urines vingt-quatre heures après administration. On y décèle, outre les deux métabolites définis, cinq autres produits qui représentent environ 10 % de la dose administrée. Il existe de grandes variations dans le rythme d'élimination en rapport vraisemblablement avec l'état du foie, des reins et de la circulation.

Il est évident que des désordres hépatiques et rénaux peuvent retarder l'élimination de la quinidine et, par conséquent, accroître sa concentration. Les effets de la quinidine sont fortement augmentés par le potassium. Ils sont réduits par une hypokaliémie (Armitage, 1957 ; Watanaba et coll., 1963).

On avait espéré déterminer la dose thérapeutique utile en se basant sur la concentration sanguine. Cependant, on s'est heurté à l'existence de susceptibilités individuelles. Un effet thérapeutique est le plus souvent observé lorsque le taux de la quinidine dans le plasma est de l'ordre de 3 à 6 mg/litre. Les phénomènes toxiques apparaissent quand la concentration est supérieure à 8 mg/litre.

III. - ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES de la QUINIDINE

Plus toxique que la quinine, la quinidine possède des actions comparables à cette dernière, notamment comme

antimalarique, comme antipyrétique et comme ocytocique ; mais toutes ces propriétés s'effacent devant son utilisation uniquement dans le domaine cardiaque.

La quinidine est susceptible d'influencer les différentes propriétés du cœur, puisqu'on lui reconnaît tout à la fois, des effets chronotropes, inotropes, dromotropes et bathmotropes ; mais il faudra considérer l'influence que l'alcaloïde exercera directement sur le cœur, et celle qui devra être interprétée par un effet sur le système parasympathique. Enfin pour rester dans le domaine cardio-vasculaire, la quinidine est fortement hypotensive, ce qui ne va pas sans inconvénients en thérapeutique humaine.

A. — ACTION VAGOLYTIQUE.

Il est difficile de comprendre les effets cardiaques de la quinidine si l'on ne tient pas compte de son influence vagolytique. Elle explique notamment certaines divergences entre les actions obtenues sur des préparations isolées d'une part, et sur des sujets entiers, ou en thérapeutique humaine d'autre part. Elle peut être aisément démontrée par la disparition de toute cardiomodération obtenue lors de la stimulation du bout périphérique du vague, ou à la suite d'injection de substances cholinergiques. Les conséquences seront aisées à reconnaître si l'on se souvient que la mise en jeu des pneumogastriques a un effet négatif sur les fonctions chronotropes, inotropes, dromotropes, et positif sur la fonction bathmotrope. Autrement dit, le système parasympathique ralentit la fréquence, diminue la force des contractions, la vitesse de conduction et au contraire exalte l'excitabilité cardiaque. En outre, dans beaucoup d'espèces, chez l'homme et le chien notamment, cette action est permanente. Une livraison continue et suffisante d'acétylcholine réalise un tonus cardiomodérateur qui s'exerce sur toutes les fonctions myocardiques.

On conçoit par conséquent qu'il puisse exister une interférence entre l'influence qu'exerce la quinidine directement sur le cœur, et celle qu'elle développe en supprimant l'emprise de l'innervation cardiomodératrice.

Mais il faut souligner que cet effet vagolytique réalise par lui-même un pouvoir bénéfique dans certains troubles du rythme en diminuant l'excitabilité myocardique par inhibi-

tion de l'action bathmotrope négatif qu'exerce le parasymphathique.

B. — ACTION CHRONOTROPE.

Il est curieux a priori de constater que l'on discute encore de l'action de la quinidine sur la fréquence cardiaque.

Chez le chien, Reynolds et Blackenberg (1927), Helsey et coll. (1927), Gold et Modell (1932), Kwit et Gold (1934), Rowe et coll. (1957) observent une accélération du rythme. Au contraire Cattell et Cattell (1926), Cohen et Lévy (1920), Dick et coll. (1958) rapportent un ralentissement, voire même aucun effet. Une certaine divergence existe en clinique humaine.

En fait, les résultats dépendent des doses utilisées, des conditions expérimentales et de l'espèce animale.

Nakano et Mc Loy (1967) remarquent chez le chien narcosé, que de relativement petites doses, inférieures à 6,4 mg/kg, élèvent la fréquence cardiaque alors que de plus fortes, supérieures à 12,8 mg/kg, la diminuent en fonction de la concentration.

On s'accorde généralement à dire que la tachycardie initiale doit être attribuée à l'effet vagolytique (Dale, 1921 ; Briscoe et Burn, 1954 ; Roberts, 1962 ; James et Nadeau, 1964) et que le ralentissement ultérieur dépend d'une influence directe sur le nœud de Keith et Flack. Mais l'on doit bien reconnaître avec James et Nadeau, Nakano et Mc Loy que ce dernier mécanisme est vraisemblablement un phénomène toxique et ne saurait donc intervenir aux doses thérapeutiques.

Evidemment un effet vagolytique ne saurait exister sur des organes isolés, sur des préparations où le système végétatif est exclu ou déprimé par des manœuvres opératoires ou enfin, chez les animaux, qui comme le rat, le lapin, le cobaye... ne possèdent pas de tonus cardiomodérateur.

Outre cette cardioaccélération que réalise la suppression du tonus cholinergique, il existerait selon certains un effet sympathomimétique indirect, en ce sens qu'il a besoin de l'intégrité de l'innervation orthosympathique pour se manifester. Selon Roberts et coll. (1962), la quinidine accélère les

oreillettes et les ventricules de chiens non narcosés chez lesquels un bloc auriculo-ventriculaire a été préalablement réalisé. Or dans de telles conditions les ventricules ne sont plus soumis au tonus cardiomodérateur. D'ailleurs le phénomène persiste après intervention d'atropine. Il disparaît par contre après exclusion du système adrénergique, qu'elle soit chirurgicale (sympathectomie thoracique bilatérale et surrénalectomie) ou pharmacodynamique (résérpine, ganglioplégique).

Par contre, pour certains, la quinidine posséderait une influence sympatholytique. C'est par un tel processus que l'on pourrait interpréter la relative bradycardie remarquée dans certaines hypersympathicotonies notamment chez l'hyperthyroïdien.

La question a été posée de savoir si l'influence de la quinidine s'exerçait de façon égale sur les différentes zones automatiques, notamment sur les nœuds de Keith et Flack, et de Tawara. Arora et coll. (1963) n'observent à ces deux niveaux aucune réactivité particulière. Cependant, à des doses toxiques, la quinidine interrompt l'activité du nœud sinusal avant celle du nœud auriculo-ventriculaire.

Nye et Roberts (1965) utilisant des préparations isolées de cœur de chat chez lesquels une dissociation auriculo-ventriculaire a été artificiellement réalisée, confirment que le nœud sinusal est plus sensible que l'automatisme hisien à l'effet bradycardisant de la quinidine. Mais les doses utilisées sont relativement fortes. 2 μg par ml sont sans action sur l'un et l'autre foyers d'automatisme, 10 μg par ml ralentissent le rythme sinusal mais n'influencent pas l'automatisme idioventriculaire.

L'action de la quinidine sur le rythme cardiaque apparaît donc comme pouvant résulter d'effets complexes et parfois antagonistes, puisque tout à la fois ont été évoqués des propriétés vagolytiques indiscutables, un pouvoir sympathomimétique, un effet sympatholytique et enfin une influence directe sur les foyers d'automatisme. Mais il est hors de doute que certains de ces points mériteraient d'être de nouveau précisés.

C. — ACTION INOTROPE.

Les effets de la quinidine sur la force des contractions myocardiques ont été eux aussi diversement interprétés.

Cohn et Lévy (1920-1921) utilisant la myocardiographie affirment que la quinidine augmente l'amplitude des contractions myocardiques. Par contre Briscoe et Burn (1954), Armitage (1957), observent tout au contraire une action inotrope négative. Là encore, pour pouvoir confronter les opinions, il importe de connaître les doses et les méthodes employées. Une action vagolytique peut rendre compte d'une augmentation de la force des contractions sur un cœur *in situ* si l'on admet, tout au moins chez le chien, un aspect inotrope négatif dans le tonus cardiomodérateur (Duchêne-Marullaz et Lavarenne, 1962).

Cependant encore faut-il que l'influence cholinergique permanente n'ait pas été déprimée par la préparation de l'expérimentation. Mais peut aussi intervenir, l'action hypotensive de la substance qui, par un mécanisme correcteur, pourra entraîner une mise en jeu de l'innervation extrinsèque.

Carney et coll. (1962), utilisant des jauges de contrainte, observent que l'administration de 10 mg/kg de quinidine diminue de façon transitoire la contractibilité ventriculaire. Il faut selon les auteurs, atteindre 30 mg/kg pour noter une dépression marquée et durable. Nakano et Mc Loy (1967), employant la même méthode, affirment que les doses inférieures à 6,4 mg n'ont que peu ou pas d'effets. Dans certaines expériences, il existe un léger inotropisme positif suivi ou non, selon les cas, par un retour aux valeurs témoins, au moins par une petite dépression. 12,8 mg/kg, 26,5 mg/kg diminuent la contractibilité myocardique en proportion de la dose.

Mais est-il besoin de souligner qu'il s'agit là de myocards sains, et qu'il n'est vraisemblablement pas de même en cas d'insuffisance ventriculaire plus ou moins latente.

D. — ACTION DROMOTROPE.

L'action de la quinidine sur la conduction a surtout été étudiée par l'examen de l'électrocardiogramme. Certains auteurs ont insisté sur la diminution de la conduction nodale notamment du nœud de Tawara.

Mais selon Nakano et Mc Loy (1967) qui observent l'influence de 1,6, 3,2, 6,4, 12,8, 25,6 mg/kg, l'espace PR n'est

affecté qu'à plus forte dose. Par contre les temps de Q.R.S. et Q.T. commencent à être augmentés à partir de 6,4 mg/kg. La quinidine agirait donc davantage sur la conduction intraventriculaire que sur la conduction auriculo-ventriculaire. On envisagera de nouveau cet aspect du problème lorsqu'on abordera l'influence de la quinidine sur l'électrocardiogramme.

Cependant certains expérimentateurs tels Kirk et Dresel (1965), ont réalisé des enregistrements à partir d'aiguilles électrodes convenablement placées sur des cœurs de chiens isolés et perfusés. La quinidine ralentirait la conduction dans l'ensemble des voies à de très faibles concentrations. Mais à doses plus importantes il existe une action dépressive surtout marquée au niveau des oreillettes. Le nœud de Tawara puis la jonction tissu de Purkinje-myocarde sont affectés également, mais à un moindre degré.

Wallace et coll. (1966) ont utilisé des chiens chez lesquels des électrodes ont été implantées de façon chronique sur le nœud sinusal, sur le faisceau de His et sur la branche droite de ce dernier. Une telle technique, qui évite l'usage de narcotique, a été menée à bien sur des sujets normaux et sur des animaux dont le cœur avait été dénervé. Dans le premier cas, selon ces auteurs, la quinidine, à la concentration sanguine de 5 à 10 mg/litre, a peu d'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire mais la ralentit dans le faisceau de Purkinje, allonge l'activation ventriculaire, diminue l'excitabilité de l'oreillette et du ventricule, étend la période réfractaire de l'oreillette, sans effet sensible sur la période réfractaire ventriculaire. Chez les animaux à cœurs dénervés, la quinidine diminue l'excitabilité et prolonge la période réfractaire de l'oreillette et du ventricule.

E. — ACTION ANTIARYTHMIQUE.

L'action antiarythmique de la quinidine résulte de la combinaison de deux effets, l'un indirect par action vagolytique, l'autre par influence directe. En fait cette distinction classique est artificielle. Le même mécanisme biochimique paraît devoir rendre compte des deux phénomènes.

Cette propriété antiarythmique de la quinidine a fait l'objet de nombreux travaux, d'autant plus que cet alcaloïde

sert de produit de référence. Chaque fois que l'on veut étudier un nouvel antifibrillant on compare son efficacité à celle de la quinidine. Mais de façon assez générale, ce sont les organes isolés que l'on utilise comme réactifs et notamment l'oreillette isolée de cobaye comme dans la classique technique de Dawes.

Il nous a semblé préférable de ne pas reprendre ce qui a été dit dans ce domaine, pour insister sur un travail récent de Schmid et Hanna qui présente l'intérêt d'une part d'utiliser des animaux entiers, et d'autre part de permettre une comparaison avec de nouveaux venus dans le traitement de l'arythmie : les agents adrénergiques β bloquants.

Schmid et Hanna ont réalisé des arythmies chez des chiens soit par l'aconitine selon le procédé décrit par Scherf en 1947, soit par l'association adrénaline-hydrocarbures, soit encore par effet toxique d'ouabaïne, soit enfin par ligature d'une branche de l'artère coronaire gauche.

a) Arythmie induite par l'aconitine.

La quinidine a réduit complètement les troubles du rythme dans trois cas sur trois, à des doses comprises entre 5,5 et 7,2 mg/kg. Le pronéthanolol β bloquant n'a protégé complètement qu'une fois sur quatre avec une dose de 7 mg/kg.

b) Arythmie créée par l'association hydrocarbures-adrénaline.

Il a suffi de 0,1 à 6,1 mg/kg avec une moyenne de 4 mg/kg pour corriger complètement l'arythmie alors que le pronéthanolol a été efficace quatre fois sur six avec une dose moyenne de 2,3 mg/kg.

c) Intoxication par ouabaïne.

La quinidine a été active trois fois sur cinq avec des doses comprises entre 1 et 20 mg/kg avec une moyenne de 5,7 mg/kg. Le pronéthanolol a réduit les troubles du rythme quatre fois sur cinq à la dose moyenne de 5 mg/kg.

L'efficacité de la quinidine a été complète pour des quantités moyennes de 9,1 mg/kg (de 5 à 18 mg/kg) alors que le pronéthanolol n'a été totalement efficace que quatre fois sur cinq avec une dose moyenne de 8,3 mg/kg (2 à 20 mg/kg).

IV - ACTION de la QUINIDINE sur l'E.C.G.

Nous empruntons à l'excellent traité d'« Electrocardiographie clinique » de Lenègre, Carouso et Chevalier (1954) la description suivante :

1° La quinidine allonge la systole électrique dans des proportions parfois considérables, QT pouvant excéder la valeur moyenne, pour un rythme donné de 0"10, 0"20, voire davantage.

Cette prolongation tient en faible partie à un allongement de QRS et surtout à une prolongation significative de la phase de récupération ventriculaire. L'onde T acquiert alors une morphologie singulière : elle s'élargit énormément, devient diphasique (— +), mollement arrondie, faisant suite à un segment RS-T décalé vers le bas, à convexité supérieure ou inférieure. Cette image s'enregistre dans les dérivations explorant le ventricule gauche. L'image en miroir se recueille dans les dérivations opposées.

Cet aspect d'imprégnation quinidinique est très aisément reconnaissable sur un tracé. Il est la signature de la drogue.

2° Les troubles de la conduction intraventriculaire ne sont pas rares au cours d'une forte imprégnation quinidinique. QRS accroît la durée de 25 à 50 %, parfois davantage. Une image de bloc de branche complet peut s'observer, très temporairement puisque l'arrêt du traitement fait disparaître le bloc en quelques heures (Sokolow).

Lorsqu'un bloc incomplet était présent avant le traitement, il peut se transformer en bloc complet de la même branche.

Un trouble mineur (bloc incomplet) ou majeur (bloc complet) de la conduction intraventriculaire ne constitue pas une contre-indication absolue à l'usage de la quinidine, mais simplement un avertissement à l'utiliser avec prudence.

3° Les troubles de la conduction atrio-ventriculaire sont rares, et même non universellement admis (R. Mendez).

La quinidine serait responsable de blocs cardiaques pouvant aller jusqu'au bloc complet de la conduction hisienne.

En fait, aux doses ordinaires, tout se bornerait à un allongement de PR.

4° Modifications auriculaires. La quinidine peut troubler l'activation auriculaire, d'où un accroissement dans la durée des ondes P.

5° Elle peut enfin déchaîner certains troubles rythmiques bien qu'elle soit par excellence le médicament des arythmies.

Elle est capable en abaissant la cadence du mouvement circulaire, de transformer une fibrillation auriculaire en flutter auriculaire, éventualité assez fréquente.

Elle peut faire naître des extra-systoles ventriculaires, créer une tachycardie ventriculaire, et une fibrillation ventriculaire.

6° Elle peut enfin, déprimant toute activité rythmique du cœur, provoquer son arrêt définitif.

Toutes ces dernières actions néfastes sont, bien entendu, le fait de doses toxiques sur un myocarde très altéré.

V - ACTION sur l'ÉLECTROGÉNÈSE et sur les MOUVEMENTS IONIQUES à l'ÉCHELON UNITAIRE

La membrane cellulaire cardiaque est le lieu d'action de la quinidine comme le laissent supposer les modifications du potentiel électrique et comme le confirment les études isotopiques.

Plusieurs expérimentateurs, Hecht (1957), Weidmann (1955), Hoffman et Cranefield (1960), Johnson (1956), Goodford et Vaughan Williams (1962), Gettes et coll. (1962), Watanabe et coll. (1963), ont précisé les effets de la quinidine sur les potentiels de membranes de cellules du cœur et leurs réactions avec les anomalies de l'électrocardiogramme qui en résultent.

Au niveau de la fibre musculaire, une prolongation de la durée du potentiel de pointe, comme du potentiel d'action

total, est l'effet caractéristique des concentrations de la quinidine donnée en thérapeutique. La deuxième phase de cette action dépend dans une certaine mesure de la fréquence. Le potentiel de repos, quant à lui, n'est pour ainsi dire pas affecté. Au niveau du tissu nodal, il se produit une dépression de la dépolarisation diastolique qui caractérise ces zones automatiques. On note par ailleurs une sensibilité plus grande des cellules nodales que celle du tissu musculaire proprement dit.

Au fur et à mesure que l'on augmente les concentrations, l'importance de l'onde de dépolarisation diminue progressivement pour s'abolir complètement.

Ces phénomènes s'interprètent facilement à la lumière de la théorie des champs ioniques réglant les manifestations électriques. On admet que le potentiel de pointe est en relation avec l'entrée du sodium dans la cellule. La phase de repolarisation consécutive reflète le départ du potassium cellulaire. Ces deux mouvements sont passifs et seraient en relation avec des modifications de la perméabilité membranaire. Puis par un processus actif, celui-là exigeant une défense énergétique, le sodium est « pompé » en dehors de la cellule alors que le potassium y pénètre de nouveau. Au repos, un équilibre sodium-potassium s'établit.

On admet que la dépolarisation diastolique, caractère propre aux zones automatiques, qui amorce le processus d'excitation, donc l'entrée du sodium, s'accompagne d'une entrée de potassium dans la cellule.

Comment la quinidine va-t-elle interférer dans les mouvements ioniques ? La première constatation, Certler et coll. (1956), a été celle d'une augmentation de la concentration cellulaire du potassium chez le lapin. Mais il devait être précisé, Conn et Wood (1960), sur le cœur isolé et perfusé de chien que cette modification était minime, et peu significative. D'ailleurs, la concentration cellulaire de potassium chez les chiens intoxiqués par la quinidine demeure normale, Luchi et coll. (1963). D'autres essais poursuivis sur des oreillettes isolées de cobaye, ou de cœurs perfusés de chien ont montré une diminution de l'entrée de sodium et de la sortie du potassium, Conn et Wood (1960), Holland (1957), Klein et coll. (1960). Une inhibition partielle de l'entrée de calcium a aussi été signalée, Klein et coll. (1960), Surawiez (1964), comme l'existence d'échange de potassium lors de la phase de repos, Conn et Wood (1960), Hanjaard (1964).

L'hypothèse généralement admise à l'heure actuelle est celle d'une modification de la perméabilité cellulaire venant contrarier les mouvements ioniques passifs et surtout le passage du sodium lors du potentiel de pointe, à un moindre degré celui du potassium lors de la phase de repolarisation. On sait que l'acétylcholine augmente la perméabilité au potassium. Cet effet est donc contrecarré par la quinidine d'où l'action vagolytique.

On a essayé de pénétrer plus avant dans le mécanisme chimicophysique des effets de la quinidine. Plusieurs explications ont été proposées. Conn et Luchi (1964) s'appuient sur les interactions existant entre la quinidine et les lipoprotéines, et supposent que l'alcaloïde du quinquina, se fixant sur la membrane cellulaire, repousserait les actions de la cellule, notamment du fait de l'existence dans sa structure d'un azote tertiaire dans la partie quinuclidinique.

L'importance de cette répulsion dépend du nombre de molécules d'eau qui entourent le cation, d'où une réactivité différente au sodium et au potassium.

Pour d'autres, les phénomènes sont plus complexes. Des réactions chimiques sont indispensables pour réaliser les modifications cycliques de la perméabilité cellulaire. La quinidine interviendrait pour troubler ces réactions. Certains veulent faire jouer, comme sur les cellules nerveuses, le système acétylcholine-cholinestérase. Mais aucun fait précis ne permet de défendre cette hypothèse qu'en tout état de cause, n'expliquerait que les mouvements du potassium.

Quoi qu'il en soit, il apparaît indiscutable que la fixation de la quinidine sur la membrane des cellules myocardiques réalise les modifications importantes dans le mouvement des cations. Il faut trouver l'explication de l'action antiarythmique et, peut-être, du pouvoir inotrope négatif de la quinidine dans un ralentissement de l'entrée du sodium et du calcium, et de la sortie du potassium, pendant la phase d'activité électrique d'une part et d'autre part dans une perte potassique accrue lors de la période de repos.

Comment à la lumière de ces faits expliquer les effets de la quinidine d'un point de vue pratique ? L'action la plus efficace de la quinidine paraît bien être la diminution de la vitesse de la dépolarisation diastolique, caractéristique des

zones automatiques, secondairement un retard dans l'apparition du potentiel de pointe et un allongement de la phase de repolarisation.

Si l'on admet que l'arythmie auriculaire résulte d'excitations se répétant rapidement à partir d'un ou de plusieurs foyers ectopiques, on conçoit les modes d'action de la quinidine. Il en est de même si l'on adopte l'hypothèse selon laquelle fibrillations auriculaires ou ventriculaires résultent de phénomènes de réexcitation circulaire, se transmettant très vite. La vitesse de conduction de l'onde d'excitation ne peut être réduite que par les modifications de l'électrogenèse cellulaire. Watanabe et coll. (1963) estiment que la diminution de la vitesse de dépolarisation maximale et sa conséquence directe, le ralentissement de la vitesse de conduction, sont suffisants pour expliquer les propriétés antiarythmiques de cette molécule.

Et si à la suite d'une réduction de fibrillation auriculaire, la fréquence cardiaque est normale et la vitesse de conduction non ralentie, c'est que le rythme est alors beaucoup plus lent.

VI - ACTION HYPOTENSIVE

Si l'on excepte les dires déjà anciens de Reynolds et Blackenberg (1927), selon lesquels la quinidine augmente la pression systémique du chien, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que cet alcaloïde est suivant les doses, soit sans influence, soit hypotenseur. Plusieurs hypothèses ont été invoquées pour expliquer ce dernier effet dont l'origine vraisemblablement relève de multiples mécanismes.

Il est logique tout d'abord, connaissant l'influence inotrope négatif de la quinidine, d'examiner dans quelle mesure le débit cardiaque peut être influencé.

Selon Reynolds et Blackenberg (1927), Helsey (1928), le débit cardiaque du chien non anesthésié est accru. Pour Ferrer et coll. (1948), chez l'homme sain il n'y a pas de modification du débit, mais ce dernier peut être augmenté en cas d'insuffisance myocardique préalable. Nakano et Ferrer (1967) observent qu'une injection rapide de 6,4 mg/kg de quinidine produit un effet diphasique : une initiale et transitoire élévation du débit cardiaque suivie par une diminution prolongée.

Une action vasodilatatrice n'est niée par personne, mais l'accord n'est pas fait sur son origine. Pour Lu (1951), il y aurait tout à la fois un effet ganglioplégique, sympatholytique et vasodilatateur périphérique.

Nakano et Mc Loy (1967) injectent de la quinidine en intra-artériel et observent une dilatation marquée sans modification apparente de la pression systémique ni de la force contractile myocardique. Ils ne trouvent pas d'effets bloquants adrénergiques, car des perfusions intra-artérielles de 5 à 50 mg/kg de quinidine ne modifient pas la vasoconstriction provoquée par la noradrénaline. Il faut remarquer, en effet, que les auteurs qui invoquent une influence sympatholytique utilisent de bien plus fortes doses, Nelson (1927), Hiatt (1950), Lu (1951).

VII - QUINIDINE et CATÉCHOLAMINES

Un des effets secondaires regrettables de la quinidine, comme d'ailleurs de la quinine, est son action hypotensive. On conçoit que l'on ait pensé à pallier cet inconvénient au moyen de substances vasopressives.

Les premiers à s'intéresser expérimentalement à ce problème semblent être Mancini et Graubener en 1940. En 1945, Dresbach et Hauzlik utilisent l'adrénaline pour tenter de contrôler l'hypotension réalisée par de fortes doses de quinine. En 1954, Finnegeau et Trounce montrent que l'adrénaline diminue la toxicité de la quinidine mais augmente le risque de fibrillation.

Mais Hiatt, en 1950, signale que la quinidine se comporte comme un sympatholytique au niveau de la circulation périphérique. Luchi et coll. (1963) se disent incapables de modifier l'action hypotensive de doses toxiques de quinidine par de fortes doses de méthoxamine ou d'autres vasoconstricteurs. Les effets sympathomimétiques vasculaires disparaissent complètement après de fortes doses de quinidine. Au contraire, l'angiotensine garde son efficacité. Conn et Luchi (1964) remarquent une certaine parenté de structure entre l'adrénaline et la quinidine puisque, disent-ils, l'une et l'autre substances possèdent un noyau aromatique, un azote tertiaire et une fonction alcool. Un blocage des récepteurs adrénergiques α serait très vraisemblable.

Les mêmes auteurs estiment que les récepteurs β adrénergiques pourraient eux aussi être affectés, mais à un moindre degré. D'ailleurs James et Nadeau (1964), utilisant leur technique de perfusion du nœud de Keith et Flack, reconnaissent à la quinidine des propriétés antiadrénergiques. Et pourtant l'isoproterenol, agoniste type de ces derniers récepteurs, exercerait une protection efficace vis-à-vis des effets toxiques de la quinidine (Nickel et Tibodeau, 1961). Gottsegen et Ostore (1963) confirment ce fait. Pour eux, 100 mg/kg de quinidine entraînent la mort de tous les animaux. Or, 5 mg/kg d'isoproterenol suppriment cette léthalité tout en respectant l'action antifibrillatoire. Ils proposent, en conséquence, l'association de quinidine et d'isoprénaline en clinique humaine.

Enfin, la quinidine ne serait pas sans influencer les réserves de catécholamines tissulaires. Selon Angelakos et coll. (1965), 25 mg/kg de quinidine réduisent de 10 à 20 p. 100 le taux des catécholamines auriculaires et ventriculaires. Il se produirait tout à la fois une diminution de la quantité de noradrénaline libre et de livraison de ce médiateur au niveau de la terminaison des fibres orthosympathiques.

Partie expérimentale

L'expérimentation que nous allons maintenant relater a été poursuivie à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat au cours de l'été 1967. Elle a été menée à bien sur vingt et un chiens et peut être divisée en deux parties. Dans la première, les animaux avaient conservé intacte leur innervation cardiaque extrinsèque, dans la seconde une sympathectomie thoracique, au début de l'expérience, avait permis d'interrompre les voies orthosympathiques à destination du cœur. La dénervation cardiaque a été complétée par une injection d'atropine qui supprimait toute possibilité d'interférence du système parasympathique. Mais dans les deux cas la méthode d'étude a été comparable.

Méthode d'étude.

La technique mise en œuvre est utilisée depuis plusieurs années à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat. Elle découle des recherches initiales que le Professeur Arnould, alors Directeur adjoint de l'Institut, eut l'idée de réaliser en 1963 pour étudier la conduction auriculo-ventriculaire. Elle consiste à entraîner électriquement l'oreillette à des fréquences de plus en plus élevées, et à rechercher celle maxima à laquelle le ventricule peut suivre le rythme imposé à l'étage supérieur.

L'animal est endormi au moyen de chloralose (8 cg/kg de poids corporel). Ce narcotique est celui qui touche le moins les fonctions végétatives, cependant il faut souligner qu'il déprime le tonus cardio-accélérateur (Jourdan et coll., 1952). Le thorax est ouvert par résection de la cinquième côte à droite et l'animal est soumis à une ventilation artificielle. Une jauge de contrainte est cousue sur le ventricule droit. Elle permettra de rendre compte de la force et de la fréquence des contractions. Un électrocardiogramme s'inscrit en D 2 de façon à objectiver les modifications du rythme cardiaque. La pression artérielle est enregistrée à partir d'une carotide primitive. Deux petits hameçons, reliés à un neuro-stimulateur Braun par l'intermédiaire de fils conducteurs souples, sont placés dans la paroi auriculaire droite.

La fréquence des stimulations provenant de l'excitateur est enregistrée comme tous les autres paramètres sur un dynographe Beckman.

L'expérience étant ainsi préparée, les oreillettes sont entraînées par paliers successifs à des fréquences de plus en plus élevées. A partir d'un certain seuil les ventricules ne répondent plus coup pour coup, et apparaissent alors des périodes de Luciani-Wenckebach et un bloc auriculo-ventriculaire rythmé. Cela se traduit très nettement sur le mécanogramme ventriculaire, sur l'électrocardiogramme et sur la pression artérielle où apparaissent à un moment des blocs de fortes oscillations caractéristiques. On relève le chiffre qui précède immédiatement le « lâchage ventriculaire » et on le désigne sous le nom de « fréquence ventriculaire maximum ».

Plusieurs entraînements successifs sont réalisés afin de rechercher une valeur témoin. Lorsque l'innervation cardio-moderatrice a été respectée, cette valeur est dans certains cas assez fluctuante, mais après atropine et surtout après dénervation cardiaque les valeurs sont bien homogènes. Certes la préparation qu'a subie le sujet l'a éloigné des conditions physiologiques ; il suffit pour s'en rendre compte, de constater que la fréquence cardiaque, dans nos séries expérimentales, se situe, en moyenne, aux environs de 150 systoles par minute, alors que la fréquence cardiaque du chien au repos, mesurée dans les conditions idéales de télé-électrocardiographie, est seulement de 70 par minute. C'est un élément dont nous serons forcés de tenir compte lors de la discussion des résultats.

La quinidine a été utilisée sous forme de gluconate de dihydroquinidine qui nous a été aimablement fournie par le Laboratoire Houdé, et nous tenons à en exprimer notre gratitude à M. J.P. Fourneau, son Directeur scientifique. Le plus souvent l'hydroquinidine a été injectée aux doses successives de 1 mg/kg jusqu'à 5 mg/kg, puis, par la suite, à des doses de 5 mg/kg. Bien entendu, après chaque injection, plusieurs entraînements auriculaires ont été réalisés afin d'observer les modifications induites par la quinidine. A partir d'une certaine dose de quinidine, des injections continues d'adrénaline et d'isoprénaline ont été effectuées, à la dose de 2 mg/kg/mn.

Nous envisagerons successivement les résultats acquis chez les chiens dont l'innervation cardiaque avait été respectée d'une part, et d'autre part, ceux dont le cœur avait été dénervé.

I - PREMIÈRE SÉRIE EXPÉRIMENTALE (Innervation extrinsèque intacte)

Cette série expérimentale comporte en réalité douze chiens, mais seuls peuvent être utilisés les résultats acquis sur dix d'entre eux.

Dans le tout premier essai, on a recherché la susceptibilité de la préparation à la quinidine et l'animal est mort d'hypotension. Les résultats du chien « 10 » n'ont pu être exploités, l'animal ayant présenté une fibrillation ventriculaire prématurée.

Pour les autres, on trouvera dans le tableau n° 1 la succession des injections réalisées.

Seront envisagés successivement les effets de la quinidine sur : la fréquence cardiaque, l'amplitude des contractions ventriculaires, la fréquence ventriculaire maxima et la pression artérielle.

1. *Effet chronotrope.*

La fréquence cardiaque des dix chiens de cette première série s'est située, en moyenne, à 158 ± 30 systoles par minute, les chiffres extrêmes étant de 84 et de 206. On conçoit, par conséquent, que l'effet chronotrope de la quinidine s'exerce de façon différente selon les cas. Si l'on considère les résultats moyens, il n'existe aucune variation significative de la fréquence cardiaque globale jusqu'à la dose de 25 mg/kg, comme le montre le tableau n° 2 qui résume les résultats acquis. Cependant, il importe de considérer différents cas particuliers.

Le chien n° 2 présentait une fréquence cardiaque de 84 ± 3 systoles par minute, et par conséquent avait, malgré la préparation, conservé un tonus vagal. L'injection de 1 mg/kg de gluconate de dihydroquinidine a porté ce chiffre à 110 systoles par minute, soit une augmentation de 30 %, mais 10 mn et 15 mn après, la fréquence s'abaisse de nouveau progressivement pour être de 93 et 88. Une nouvelle injection de 1 mg/kg porte le rythme à 126, puis la fréquence cardiaque continue à s'élever pour atteindre, après 15 mg de dihydroquinidine au total, le chiffre de 164, soit un accroissement de 95 %. Dans cette condition par conséquent, où

RYTHME DES INJECTIONS DANS LA PREMIERE SERIE

EXPERIMENTALE

(Innervation cardiaque extrinsèque respectée)

CHIEN 2	CHIEN 3	CHIEN 4	CHIEN 5	CHIEN 6	CHIEN 7	CHIEN 8	CHIEN 9	CHIEN 11	CHIEN 12
Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 2	Q 1	Q 1	Q 1
Q 1	Ad.	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1
Q 1	Ad.	Q 2	Q 5	Q 5	Is.	Q 5	Q 2	Q 2	Q 5
Q 2	Q 5	Q 3	Q 5	Q 5	Ad.	Q 5	Q 3	Q 3	Q 5
Q 2	Ad.	Q 5	Q 5	Fibrillation auriculaire	Q 1	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	730 C.E.	Ad.	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Ad.	Q 5	Q 5	Ad.	Is.	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
Ad.	Q 5	Ad.	Ad.	Is.	Q 1	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5
Ad.	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5	Is.	Is.	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Q 5	Ad.	Is.	Is.	Ad.	Q 5	Q 5	Ad.	Ad.
Ad.	Is.	Q 5	Ad.	Ad.	Q 1	Is.	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Q 5	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5
Ad.	Q 5	Q 5	Ad.	Q 10	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Is.	Is.	Is.	Ad.	Is.	Ad.	Q 10	Q 10	Q 10
				Is.	Q 7	Is.	Q 10	Q 10	Ad.
				Q 5	Q 10	Q 10	Ad.	Ad.	Q 10
					Is.	Ad.	Ad.	Ad.	
					Q 10	Ad.	Is.	Is.	
						Ad.	Q 1	Q 10	

Is : Isoprénaline 0,2 µg/kg/mn

Q : Hydroquinidine mg/kg

Ad : Adrénaline 2 µg/kg/mn

le tonus cardiomodérateur n'avait pas été affecté par la préparation, se développe un effet vagolytique tout à fait caractéristique.

TABLEAU II

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE
SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE
(SYSTOLES/mn)
(Innervation cardiaque respectée)

DOSSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	FREQUENCE CARDIAQUE	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	158,5 $\pm$ 30		Différences
1	169 $\pm$ 24	$\nearrow$ 6,6	
2	165,7 $\pm$ 23	$\nearrow$ 4,4	
3	159,6 $\pm$ 29	$\nearrow$ 0,7	
4	157,4 $\pm$ 15	$\searrow$ 0,7	
5	149,8 $\pm$ 21	$\searrow$ 5,4	non significatives
10	158,7 $\pm$ 17	0	
15	161,8 $\pm$ 25	$\nearrow$ 2	
20	157,5 $\pm$ 17	$\searrow$ 0,6	
25	156,1 $\pm$ 15,6		

Une remarque du même ordre peut être faite chez le chien n° 7 dont la fréquence de base, de 105 $\pm$ 4 systoles par minute, est portée à 115 systoles par la dose initiale d'hydroquinidine de 5 mg/kg et à 120 systoles par minute pour 10 mg/kg.

Par contre dans plusieurs expériences, chiens n° 3, n° 5, n° 8, n° 11, dès les premières injections, c'est à une réduction progressive du rythme cardiaque que l'on assiste, mais l'importance de ce ralentissement est toujours relativement modeste puisqu'il n'est jamais supérieur à 25 %.

On soulignera ultérieurement le fait déjà indiqué d'une mauvaise condition expérimentale pour permettre une transposition valable des résultats acquis en ce qui concerne la fréquence cardiaque sur l'animal en état véritablement physiologique.

2. Effet inotrope.

Dans la technique mise en œuvre, l'amplitude des contractions ventriculaires telle qu'on l'enregistre, dépend de la façon dont la jauge a été cousue sur le ventricule. L'expérimentateur cherche, en la plaçant, à éviter les vaisseaux coronaires afférents dont la disposition peut varier légèrement ; par conséquent, le capteur peut occuper des positions un peu différentes d'un sujet à l'autre. D'autre part, on a utilisé des jauges de sensibilité parfois légèrement inégales, si bien qu'il ne s'agit pas là d'une valeur qui peut être considérée de façon trop absolue. Mais les résultats sont, bien entendu, tout à fait valables pour un même sujet. On trouvera dans le tableau n° 3 la moyenne des résultats obtenus. De façon globale, la première injection de 1 mg/kg de dihydroquinidine augmente la force des contractions. Cela s'explique par la suppression d'un effet inotrope négatif qu'exerce sur le chien le tonus cardiomodérateur. Mais en réalité ce résultat n'est pas statistiquement significatif car il existe une certaine divergence dans les modifications individuelles. C'est, bien entendu, le sujet qui possédait la fréquence cardiaque la plus basse, par conséquent le tonus cardiomodérateur le plus important, qui a présenté l'effet inotrope positif le plus important. Mais c'est assurément une action inotrope négative qui apparaît comme étant caractéristique de l'action de la quinidine. Comme on le voit dans le tableau, l'amplitude des contractions diminue progressivement au fur et à mesure qu'augmente la concentration sanguine en quinidine. Cette réduction atteint 20 % pour la dose de 25 mg/kg.

Cependant, l'effet inotrope est plus ou moins marqué selon les cas. Chez le sujet n° 4, 15 mg/kg ont abaissé de 50 % la force des contractions et chez le sujet n° 5 de 54 %, alors que chez le chien n° 2 l'amplitude, pour les mêmes doses, ne s'est réduite que de 8 %. Il s'agit là d'un phénomène que l'on retrouvera et qui est bien connu des cliniciens, celui d'une susceptibilité individuelle aux effets de la quinidine.

3. Effet sur la fréquence ventriculaire maximum.

L'étude de la variation de la fréquence ventriculaire maximum sous l'influence de l'hydroquinidine, par conséquent de l'effet dromotrope négatif de cet alcaloïde, était le but de ce travail. Dans les conditions expérimentales ainsi définies,

la fréquence ventriculaire maximum a été en moyenne de 325 ± 17 systoles par minute. Ce sont des chiffres relativement homogènes. Sous l'influence de petites doses de quinine, on assiste à des modifications individuelles qui, là encore, dépendent bien de l'état du sujet ; en effet, s'il n'existe aucune variation moyenne, par contre, chez les chiens dont le tonus cardiomodérateur avait été le moins affaibli par la préparation, on observe une influence dromotrope positive montrant bien que, là encore, l'effet vagolytique prédomine.

TABLEAU III

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE SUR L'AMPLITUDE
DES CONTRACTIONS MYOCARDIQUES (en mm)

(Innervation cardiaque respectée)

DOSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	AMPLITUDE DES CONTRACTIONS	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	18 $\pm$ 4,2		
1	19,5 $\pm$ 4,2	$\nearrow$ 8,3	
2	18,1 $\pm$ 3,6	$\nearrow$ 0,5	
3	17,1 $\pm$ 2,8	$\searrow$ 5	
4	15,7 $\pm$ 4,4	$\searrow$ 12,7	
5	14,9 $\pm$ 3,7	$\searrow$ 17	
10	15 $\pm$ 4,6	$\searrow$ 16,6	
15	15,5 $\pm$ 5,3	$\searrow$ 14	
20	15 $\pm$ 4,6	$\searrow$ 16,6	
25	14,3 $\pm$ 3,4	$\searrow$ 20	0,10 > P > 0,20

C'est ainsi que chez le chien n° 2, la fréquence ventriculaire maximum passe de 320 ± 8 à 353 systoles par minute. Mais comme on peut le remarquer dans le tableau n° 4, il faut de fortes doses de gluconate d'hydroquinidine pour obtenir un ralentissement significatif de la conduction auriculo-ventriculaire ; 25 mg/kg abaissent de 16 %, en moyenne, la fréquence ventriculaire maximum et la recherche du *t* de Student montre qu'il s'agit d'une modification statistiquement très valable puisque P est compris entre 0,01 et 0,001. Dans certains cas, comme ceux du chien n° 7 et du chien n° 12,

de très fortes doses d'hydroquinidine ont été introduites, 60 mg/kg, et la fréquence ventriculaire maximum s'est abaissée respectivement de 335 ± 3 à 152 et de 328 ± 6 à 188. Il faut souligner que des blocs auriculo-ventriculaires complets, même à de très fortes concentrations, n'ont été constatés au cours de cette première série expérimentale qu'une fois chez le chien n° 9 pour une dose totale de 80 mg/kg d'hydroquinidine.

Mais, ce qui est particulièrement frappant au cours de ces expériences d'entraînement, est l'apparition à partir de certaines fréquences de troubles de la conduction intra-ventriculaire dont on trouve une illustration dans les figures. Ces tracés, tout à fait caractéristiques, ont été absents dans deux expériences seulement. Ils sont apparus pour des doses relativement modérées d'hydroquinidine puisque trois fois à partir de 10 mg/kg et dans tous les autres cas à la dose de 15 mg/kg.

TABEAU IV

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE
SUR LA FREQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA
(SYSTOLES/mn)

(Innervation cardiaque respectée)

DOSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	FRÉQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	325,3 $\pm$ 17,5		
1	326,6 $\pm$ 27,7		
2	324,5 $\pm$ 29,2		
3	319,6 $\pm$ 40	↘ 1,7	$0,70 < P < 0,80$
4	321,5 $\pm$ 25,3	↘ 1,1	$0,70 < P < 0,80$
5	302,4 $\pm$ 27,5	↘ 7	$0,20 < P < 0,10$
10	304,5 $\pm$ 28,1	↘ 6,4	$0,20 < P < 0,10$
15	301 $\pm$ 24	↘ 7,4	$0,10 < P < 0,05$
20	289,7 $\pm$ 21,4	↘ 10,9	$0,02 < P < 0,01$
25	273,6 $\pm$ 27	↘ 15,9	$0,01 < P < 0,001$

C'est le fait le plus remarquable de cette expérimentation qui vient souligner, si besoin était, que la quinidine va beaucoup plus influencer la conduction intraventriculaire que la conduction auriculo-ventriculaire.

Il faut également indiquer que chez le chien n° 6 l'injection de 5 mg/kg d'hydroquinidine portant à 15 mg la dose totale reçue par le sujet a entraîné une fibrillation auriculaire. L'arythmie complète ainsi obtenue a été régularisée par l'introduction d'un nouvel anti-arythmique alors à l'étude, le 730 C.E.R.M.

Il est bien entendu intéressant de comparer les résultats acquis par cette méthode d'entraînement auriculaire à ceux plus classiques de mesure de l'espace PR de l'électro-cardiogramme, traduisant la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire. C'est malheureusement une comparaison qui n'a pu être réalisée systématiquement à partir des documents enregistrés. C'est pourtant une notion qu'il serait utile de préciser, mais souvent les tracés électro-cardiographiques se sont déroulés à une vitesse telle qu'une mesure précise du PR ne peut être toujours effectuée. Dans quatre expériences seulement, il est possible d'étudier la variation du PR lors de cette première série expérimentale. Chez les animaux témoins, il est de 9/100^e de seconde en moyenne ; 20 mg/kg de gluconate d'hydroquinidine ne le modifient pas sensiblement et ce n'est qu'à partir de doses supérieures que l'on a un allongement de ce temps de conduction auriculo-ventriculaire qui, pour 50 mg/kg d'hydroquinidine, n'excède pas 4/100^e de seconde. Ce fait souligne bien l'intérêt de la méthode proposée, mais ce sujet méritera de nouvelles expériences comprenant des cas nombreux permettant une confrontation beaucoup plus systématique.

4. Effet sur la tension artérielle.

Le tableau n° 5 contient les résultats obtenus. L'hydroquinidine abaisse la pression artérielle d'une façon significative à partir de 10 mg/kg et pour la dose de 20 mg/kg la diminution de la pression artérielle s'approche de 20 %. Certes, il faut considérer que les chiens utilisés étaient en bonne santé, qu'ils possédaient intacts les mécanismes régulateurs de la pression artérielle, ce qui explique que de fortes doses ont pu être utilisées et dans la majorité des cas l'animal a été sacrifié sans que cette influence dépressive de la quinidine ne soit totalement exercée.

TABLEAU V

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE SUR LA PRESSION ARTERIELLE (mmHg)

(Innervation cardiaque respectée)

DOSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	PRESSION ARTÉRIELLE	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	11,5 ± 1,6		
1	11,5 ± 1,7		
2	11,4 ± 1,8		
3	11,6 ± 1,4		
4	11,2 ± 1,8	↘ 2,6	
5	11 ± 1,5	↘ 4,3	
10	10,5 ± 1,8	↘ 8,6	0,30 < P < 0,40
15	10,3 ± 1,7	↘ 10,4	0,20 < P < 0,30
20	9,4 ± 1,7	↘ 18,2	0,05 < P < 0,10
25	9,5 ± 1,5	↘ 17,6	0,02 < P < 0,05

II - DEUXIÈME SÉRIE EXPÉRIMENTALE (Cœur dénervé)

La deuxième série expérimentale comprend onze chiens. La succession des injections de quinidine et de catécholamines est figurée dans le tableau n° 6.

Les mêmes paramètres que ceux décrits pour la première série ayant été observés, on étudiera successivement les effets chronotropes, inotropes, dromotropes et l'influence hypotensive de la quinidine dans ces nouvelles conditions.

1. Effet chronotrope.

La fréquence cardiaque de ces animaux ayant subi une sympathectomie thoracique bilatérale et ayant reçu de l'atropine est de 150 ± 15 systoles par minute. Ce chiffre est peu différent de celui enregistré chez les sujets dont l'innervation cardiaque extrinsèque a été respectée. Cela est dû, indiscutablement aux conditions expérimentales. Si, comme on

TABLEAU VI

RYTHME DES INJECTIONS
DANS LA DEUXIEME SERIE EXPERIMENTALE

(Cœur dénervé)

CHIEN d1	CHIEN d2	CHIEN d3	CHIEN d4	CHIEN d5	CHIEN d6	CHIEN d7	CHIEN d8	CHIEN d9	CHIEN d10	CHIEN d11
Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 2	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 3	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1	Q 5	Q 1	Q 1	Q 1	Q 1
Q 5	Q 2	Q 2	Q 2	Q 2	Q 2	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Q 3	Q 3	Q 3	Q 3	Q 3	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
Ad.	Q 5	Q 5	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
	Is.	Q 5	Is.	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
	Q 5	Q 10	Q 5	Is.	Ad.	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5	Q 5
	Q 5		Q 5	Q 5	Is.			Ad.	Ad.	Q 5
	Q 5		Q 5	Q 5	Q 5			Q 5	Q 5	Ad.
	Ad.		Ad.	Ad.	Q 5				Q 10	Q 10
	Is.		Q 5	Is.					Q 10	Q 10
	Q 10		Q 5						Q 10	Q 10
	Q 10		Ad.						Ad.	

Q : Hydroquinidine mg/kg

Ad : Adrénaline 2 μ g/kg/mnIs : Isoprénaline 0,2 μ g/kg/mn

le rappelait, la fréquence cardiaque du chien normal est, au repos, située aux environs de 70 systoles par minute, la fréquence sinusale autonome chez le chien est, selon Duchêne-Marullaz et Arnould (1965), comprise entre 140 et 170 systoles par minute. On conçoit que les conditions expérimentales sont beaucoup plus capables de modifier les modalités d'action de l'innervation cardiaque que d'influencer l'automatisme du nœud sinusal.

Chez ces chiens à cœur dénervé, on n'a jamais, dans aucun cas, constaté la moindre accélération de la fréquence cardiaque. Comme le montre le tableau n° 7, l'action du gluconate d'hydroquinidine sur l'automatisme du nœud de Keith et Flack, si elle apparaît pour de faibles concentrations, est en moyenne peu marquée puisque, à 20 mg/kg, elle n'est que de 10,9 %. Mais là encore, existent certaines susceptibilités individuelles puisque chez le chien n° 2 dont la fréquence initiale était de 170 systoles par minute, on obtient le chiffre de 72 systoles par minute pour 10 mg/kg de gluconate d'hydroquinidine. Il s'agit de l'abaissement le plus considérable observé.

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE (SYSTOLES/mn) (Cœur dénervé)

TABLEAU VII

DOSSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	FRÉQUENCE CARDIAQUE	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	150,4 ± 15		
1	144 ± 14,8	↘ 4,2	
2	139 ± 15,3	↘ 7,5	
3	136,2 ± 17,4	↘ 9,4	
4	134,2 ± 15,7	↘ 10,7	
5	138,2 ± 16,2	↘ 8,1	
10	132,4 ± 24,4	↘ 11,9	
15	132,8 ± 25,2	↘ 11,7	
20	134 ± 21,3	↘ 10,9	0,10 < P < 0,20
25	132,4 ± 19	↘ 11,9	0,10 < P < 0,20

2. Effet inotrope.

L'action du gluconate d'hydroquinidine sur la force des contractions est résumée dans le tableau n° 8. On le remarque, l'amplitude des contractions dans ces nouvelles conditions expérimentales, paraît moins influencée que dans les conditions précédentes.

L'abaissement n'est jamais important et ne présente jamais de valeur significative, même à 25 mg/kg.

TABLEAU VIII

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE SUR L'AMPLITUDE DES CONTRACTIONS MYOCARDIQUES (en mm) (Cœur dénervé)

DOSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	AMPLITUDE DES CONTRACTIONS	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	9,7 $\pm$ 2		
1	8,8 $\pm$ 1,5	↘ 9,2	0,50 < P < 0,60
2	9 $\pm$ 1,3	↘ 7,2	0,80 < P < 0,90
3	9,3 $\pm$ 2,1	↘ 4,1	
4	9,1 $\pm$ 2,2	↘ 6,1	
5	9,2 $\pm$ 2	↘ 5,1	
10	9 $\pm$ 2,5	↘ 7,2	
15	9,2 $\pm$ 2,5	↘ 5,1	
20	9,2 $\pm$ 2,3	↘ 5,1	
25	9,5 $\pm$ 3	↘ 2	

3. Effet sur la fréquence ventriculaire maximum.

La fréquence ventriculaire maximum témoin chez les animaux à cœur dénervé est de 234 $\pm$ 30 systoles par minute en moyenne. Il s'agit d'un chiffre qui est inférieur de près de 100 systoles à celui recueilli chez les chiens dont l'innervation cardiaque est demeurée intacte. Ce fait vient confirmer les travaux précédents de Duchêne-Marullaz, Arnould et leurs collaborateurs sur l'existence d'un tonus ortho-sympathique s'exerçant sur la conduction auriculo-ventriculaire pour la faciliter.

Dans aucune des expériences, dont nous rapportons ici les résultats, la quinidine n'a eu un effet dromotrope positif. Un tel phénomène ne s'explique donc bien que par l'influence vagolytique que peut exercer la quinidine lorsque les conditions expérimentales n'ont pas déprimé le tonus cardiomodérateur. Par contre, une propriété dromotrope négative apparaît rapidement. L'abaissement est de l'ordre de 10 % à partir de 3 mg/kg de gluconate d'hydroquinidine. Cette diminution de la conduction auriculo-ventriculaire s'exagère progressivement et commence à devenir statistiquement significative à partir de 15 mg/kg. Lorsque la dose totale d'hydroquinidine injectée est de 30 mg/kg, cet abaissement est de 25 %. Dans quelques rares essais la dose totale d'hydroquinidine introduite a été importante et chez le chien d2, pour 50 mg/kg, la fréquence ventriculaire maximum s'abaisse jusqu'à 103 systoles par minute. Un bloc auriculo-ventriculaire complet n'a été constaté qu'une seule fois chez le chien d4 à la dose de 35 mg/kg avec une régression spontanée en une dizaine de minutes ; l'introduction de 5 mg/kg supplémentaire a créé un bloc qui n'a plus été réversible spontanément.

TABLEAU IX

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE
SUR LA FREQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA
(SYSTOLES/mn)
(Cœur dénervé)

DOSSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	FRÉQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	234,5 ± 29		
1	223,8 ± 23	↘ 4,5	0,50 < P < 0,60
2	223,6 ± 30	↘ 4,6	0,50 < P < 0,60
3	211,7 ± 26,3	↘ 9,7	0,20 < P < 0,30
4	210,1 ± 29,8	↘ 10,4	0,10 < P < 0,20
5	211,5 ± 33,1	↘ 9,7	0,20 < P < 0,30
10	201,3 ± 35,8	↘ 14,1	0,05 < P < 0,10
15	194,7 ± 35,6	↘ 16,9	0,02 < P < 0,05
20	189,6 ± 32	↘ 19,1	0,02 < P < 0,05
25	190,6 ± 34	↘ 18,7	0,02 < P < 0,05

Des troubles de la conduction intraventriculaire n'ont été observés que deux fois lors de ce nouveau type d'expérimentation, et seulement une fois de façon spontanée à la dose de 45 mg/kg chez le chien d7. L'autre animal d4, après 40 mg/kg d'hydroquinidine, n'a présenté cette modification de l'électrocardiogramme que sous perfusion d'adrénaline. On reviendra sur l'interprétation que nous croyons pouvoir donner à ce dernier fait.

L'espace PR a pu être mesuré de façon systématique chez cinq chiens. Sa durée est en moyenne de 11/100^e de seconde. Elle est par conséquent plus longue que celle des animaux dont l'innervation ortho-sympathique principalement est atteinte. C'est un nouvel argument démontrant l'effet dromotrope positif de l'innervation ortho-sympathique. L'influence de l'hydroquinidine se manifeste plus précocement que dans la première série, puisque pour 10 mg/kg PR est en moyenne de 14/100^e de seconde. Chez le chien d4 on arrive, pour 40 mg/kg, à un espace PR de 18/100^e de seconde : il s'agit de l'animal dont les ventricules, à cette dose de quinidine, ne suivaient plus du tout les sollicitations auriculaires.

TABLEAU X

INFLUENCE DE L'HYDROQUINIDINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE (mmHg)

(Cœur dénervé)

DOSES CUMULÉES D'HYDROQUINIDINE (mg/kg)	PRESSIION ARTÉRIELLE	POURCENTAGE DE VARIATION	SIGNIFICATION STATISTIQUE
0	10,3 ± 1,6		
1	10,6 ± 1,2	↗ 2,9	0,70 < P < 0,80
2	10,2 ± 1,7	↘ 0,9	
3	10,7 ± 1,8	↗ 3,8	0,70 < P < 0,80
4	10,3 ± 1,8	0	
5	10,1 ± 1,8	↘ 1,9	0,80 < P < 0,90
10	9,7 ± 1,8	↘ 5,8	0,50 < P < 0,60
15	8,9 ± 1,9	↘ 13,5	0,10 < P < 0,20
20	8,7 ± 1,8	↘ 15,5	0,10 < P < 0,20
25	8,4 ± 1,5	↘ 18,4	0,05 < P < 0,10

4. Effet sur la tension artérielle.

Les effets sur la tension artérielle pour l'ensemble des animaux sont compris dans le tableau n° 10. Le gluconate d'hydroquinidine abaisse la pression artérielle dans des proportions peu différentes de celles observées dans les conditions précédentes jusqu'à la dose de 25 mg/kg. Cependant, il faut remarquer que si pratiquement tous les chiens de la première série ont été sacrifiés en fin de la première expérience par injection intraveineuse de chloroforme, les animaux de cette deuxième série sont morts très généralement d'hypotension artérielle, ayant entraîné ou non une fibrillation ventriculaire.

III. - QUINIDINE ET ADRÉNALINE

Au cours d'un grand nombre d'expériences, des perfusions d'adrénaline ont été réalisées afin d'examiner l'antagonisme possible qu'exercerait l'adrénaline vis-à-vis de certains effets de la quinidine. Mais ce n'est qu'une fois le travail terminé, lors du dépouillement de l'ensemble des résultats, que l'on s'est aperçu de l'existence de l'autre phase du problème, c'est-à-dire les modifications apportées par la quinidine aux propriétés de l'hormone surrénalienne.

1. Influence de la quinidine sur les effets de l'adrénaline.

Il ne s'agissait pas là du but de cette recherche expérimentale si bien que l'on ne dispose que d'un nombre restreint d'expériences au cours desquelles une perfusion d'adrénaline témoin a été réalisée. Cependant, il nous paraît tout à fait possible de tirer des conclusions, d'une part en se basant sur ce que l'on sait de l'action de l'adrénaline étudiée dans des conditions semblables et d'autre part de la comparaison des effets suivant l'intensité de l'imprégnation quinidinique. Il n'existe pas de différence de résultats suivant que l'innervation cardiaque a été respectée ou non car, dans la première série, les perfusions d'adrénaline n'ont jamais été faites avant que la dose de quinidine soit inférieure à 20 mg/kg ; par conséquent s'était suffisamment développé un pouvoir vagolytique marqué pour empêcher toute mise en jeu réflexe du système cardiomodérateur susceptible d'interférer sur les résultats.

Il apparaît que la quinidine empêche, de façon très marquée, le pouvoir vasoconstricteur de l'adrénaline de se développer alors que les effets chronotrope et dromotrope ne sont que très légèrement touchés. Les modifications de la force des contractions, qui sont loin d'atteindre l'ampleur des réductions de la pression artérielle, s'expliquent très vraisemblablement par la diminution des résistances périphériques que réalise l'adrénaline sous hydroquinidine.

Quelques exemples permettent d'illustrer ces conclusions, par exemple chez le chien n° 8, après 25 mg/kg d'hydroquinidine, l'adrénaline accélère encore nettement le cœur puisque la fréquence passe de 136 à 204 systoles par minute, la force des contractions s'élève de 8 à 28 mm, la fréquence ventriculaire maxima passe de 251 à 319 systoles par minute alors que la pression artérielle n'est pas modifiée. Dans la même expérience, lorsque la dose totale de dihydroquinidine introduite dans le torrent circulatoire a été de 50 mg/kg, la fréquence cardiaque s'élève encore de 140 à 204 systoles, la force des contractions de 6 à 29 mm, la fréquence ventriculaire maxima de 231 à 333, mais la pression artérielle reste à 7 mm de mercure.

Dans la deuxième série expérimentale, sous l'influence de l'adrénaline injectée cette fois avant toute introduction de quinidine, la fréquence cardiaque augmente de 120 à 180, la force des contractions de 4 à 23, la fréquence ventriculaire maxima de 188 à 316 et la pression artérielle de 10 à 23 ; mais après 20 mg/kg d'hydroquinidine, si la fréquence cardiaque s'accélère encore de 116 à 194, la force des contractions s'accroît de 4 à 23, la fréquence ventriculaire maxima de 140 à 278, le gain tensionnel n'est plus que de 2,5 mm de mercure. Ces résultats sont donc bien en faveur d'un effet sympatholytique α de l'hydroquinidine, mais il n'existe que peu ou pas d'influence sur les récepteurs adrénergiques β .

D'ailleurs, dans plusieurs expériences, de l'isoprénaline a été introduite aux doses de 0,2 γ /kg et par minute ; les effets tachycardisants inotropes positifs et dromotropes positifs n'ont jamais disparu, tout au plus ont-ils été atténués lorsque les doses d'hydroquinidine ont dépassé 40 mg/kg et encore une telle atténuation légère est loin d'être constante.

2. Influence de l'adrénaline sur les effets de la quinidine.

Les effets hypotenseurs de la quinidine ne sauraient par conséquent être combattus comme on l'avait proposé par

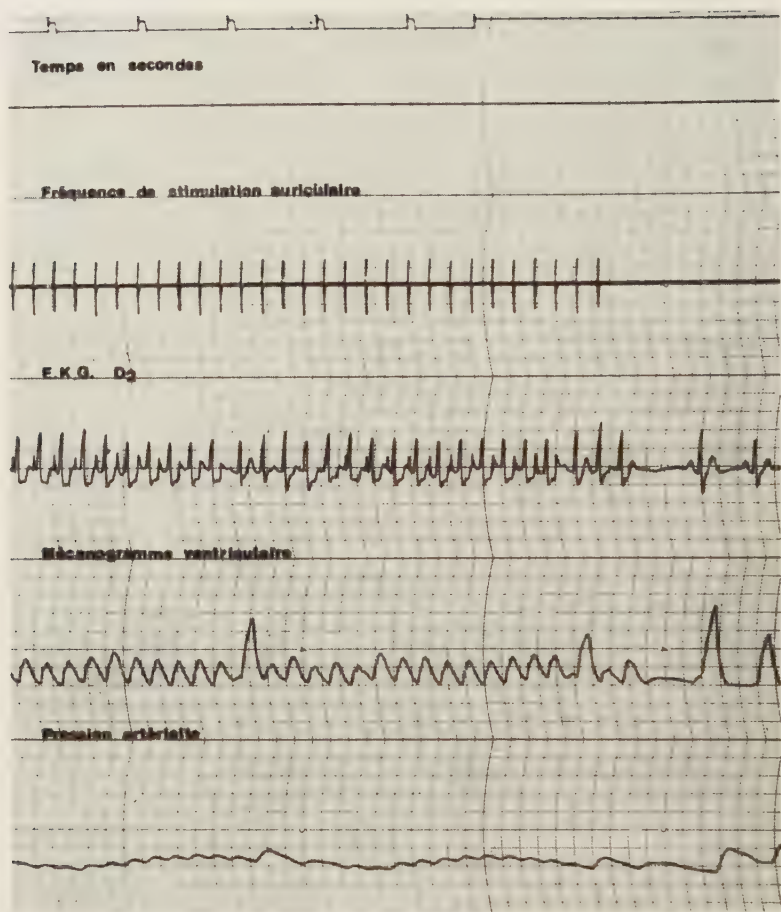
l'intervention de l'adrénaline. Mais puisque les effets adrénergiques β de l'hormone surrénalienne persistent sous la quinidine, n'est-il pas possible d'agir sur l'influence négative qu'exerce la quinidine sur certaines fonctions cardiaques ? Dans ce domaine, c'est l'influence dromotrope positive de l'adrénaline qui apparaît, dans les expériences dont nous relatons les résultats, comme la plus remarquable. En effet, à la fin de la perfusion d'adrénaline, la fréquence cardiaque revient en moyenne à la valeur qu'elle avait avant l'injection continue d'adrénaline. Il en est pratiquement de même pour la force des contractions. Mais la fréquence ventriculaire maxima reste toujours augmentée par rapport à la valeur témoin, autrement dit, non seulement l'adrénaline conserve son pouvoir dromotrope positif, mais encore elle est capable de restaurer une partie de ce que la quinidine avait fait perdre au cœur même après sa disparition dans le sang, si bien que l'on observe là un antagonisme tout à fait net que l'on peut, dans une certaine mesure, comparer à l'influence opposée que réalisent atropine et pilocarpine sur le système parasympathique.

L'exemple le plus remarquable peut être tiré de ces deux expériences que nous avons citées, chemin faisant, comme étant celles où la quinidine avait réalisé un bloc auriculo-ventriculaire complet. Dans l'expérience n° 9, la fréquence ventriculaire maximum, de 378 au départ, s'était abaissée, après 70 mg/kg d'hydroquinidine, à 229 ; une injection supplémentaire de 10 mg/kg a provoqué un bloc complet. Sous l'influence de l'adrénaline, la conduction auriculo-ventriculaire s'est rétablie, la fréquence ventriculaire maxima s'est de nouveau élevée à 283 systoles par minute et le bloc auriculo-ventriculaire ne s'est plus reproduit lors d'une observation de plus d'une demi-heure. Chez le chien n° 4, 35 mg/kg ont ramené la fréquence ventriculaire maxima de 208, valeur témoin, à 140 ; 5 mg/kg supplémentaires ont réalisé un bloc complet ; l'adrénaline a augmenté jusqu'à 278 la fréquence ventriculaire maxima et en est encore à 176, trente-deux minutes après la fin de la perfusion.

Est-ce dire qu'il importe de réaliser des perfusions d'adrénaline lorsqu'un sujet présente des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire après une imprégnation trop importante de quinidine ?

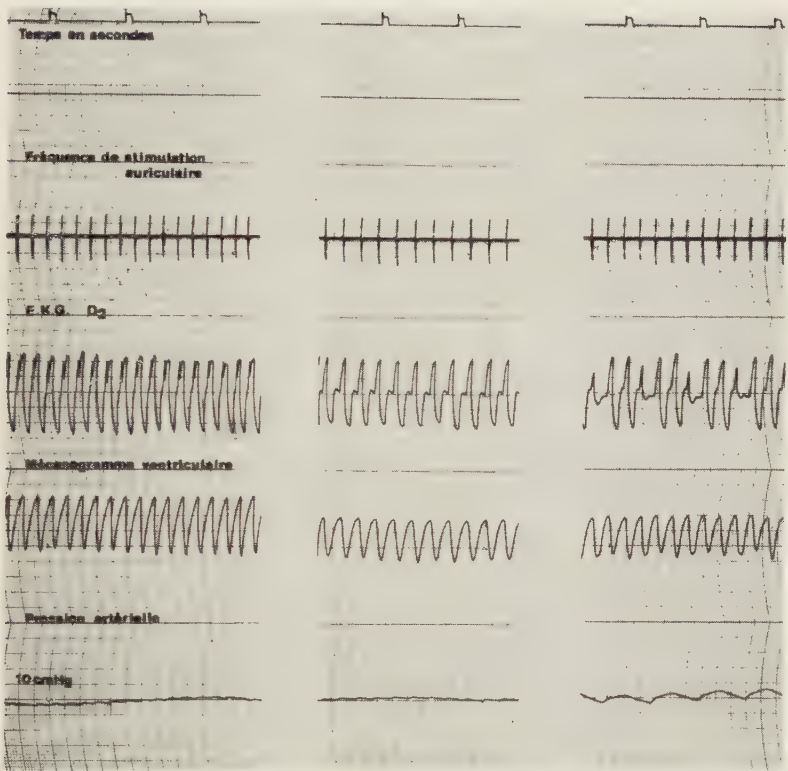
Malheureusement, il n'en est rien.

Il s'agit d'une manœuvre qui risque d'être dangereuse car, chose importante à souligner, l'adrénaline favorise les troubles de conduction intraventriculaires, les ayant fait, dans certains cas, apparaître seulement lorsque l'hormone surrénalienne était perfusée.



21 août 1967 - 21 h 19 mn

Fig. 1. — Exemple d'un « lâchage ventriculaire » se traduisant par des périodes de Luciani-Wenckebach et un bloc auriculo-ventriculaire rythmé. La fréquence ventriculaire maxima est ici de 246 systoles/mn. L'animal a reçu 60 mg/kg d'hydroquinidine en I.V. La pression artérielle est à 70 mmHg. La fréquence cardiaque spontanée est de 138 systoles/mn. Au début de l'expérience la fréquence était de 150 systoles/mn, la fréquence ventriculaire maxima de 270 systoles et la pression artérielle de 110 mmHg. Mais plusieurs perfusions de catécholamines sont intervenues comme le précise le tableau 1.

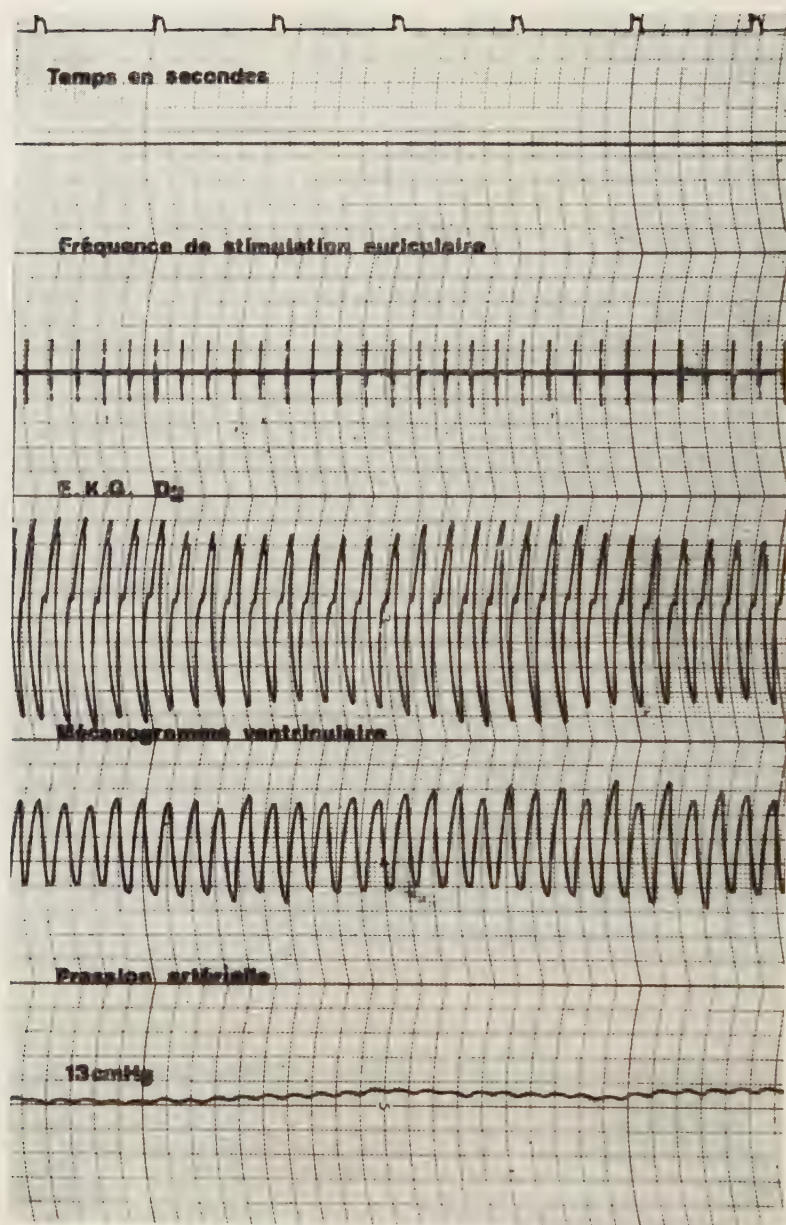


3 août 1967 - 18 h 41 mn

20 h 13 mn

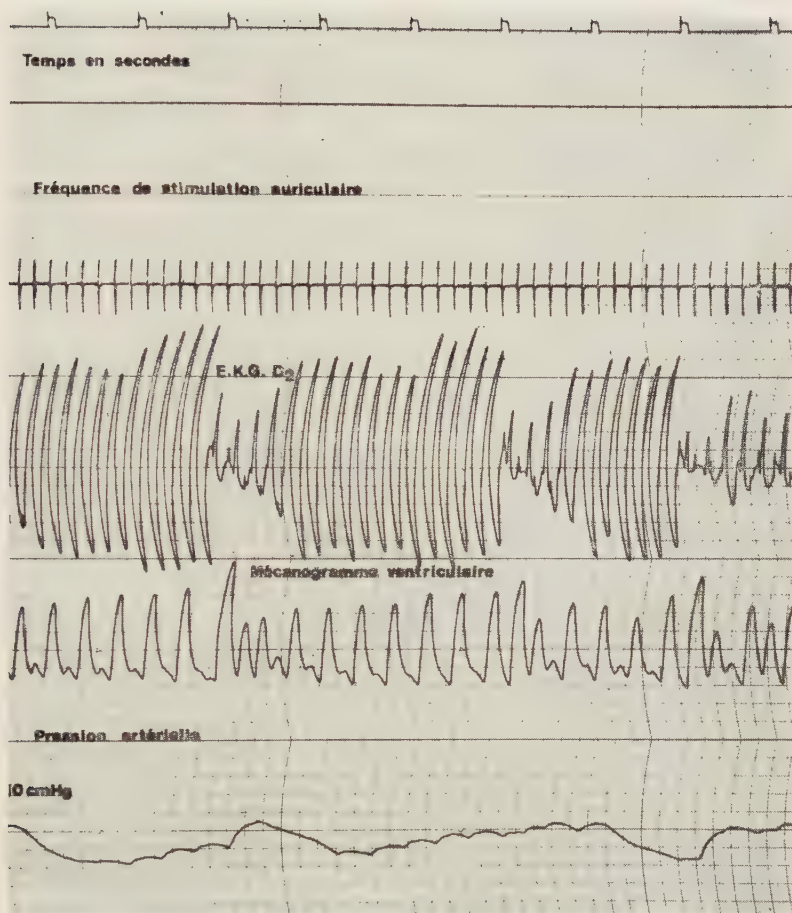
20 h 23 mn

FIG. 2. — Exemples de troubles de conduction intraventriculaire sous entraînement auriculaire. A 18 h 41 le sujet avait reçu 15 mg/kg d'hydroquinidine, 30 mg/kg à 20 h 13 et 20 h 33. La première perfusion d'adrénaline a été faite à 19 h 36 après 25 mg/kg d'hydroquinidine.



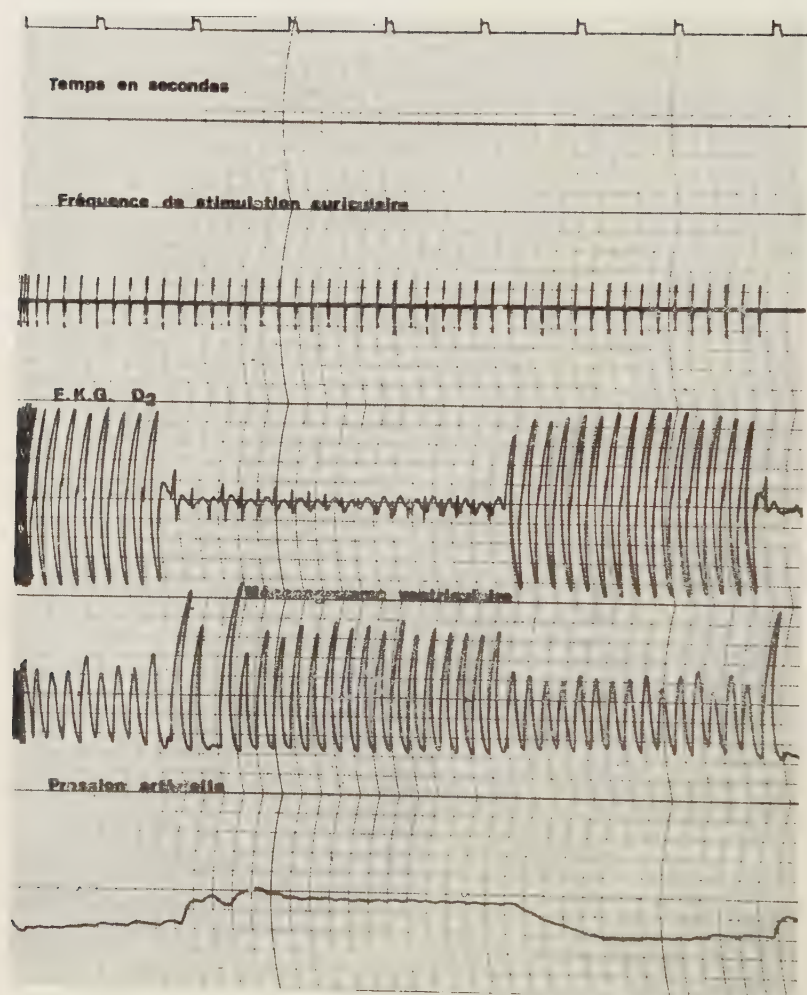
8 août 1967 - 16 h 56 mn

FIG. 3 — *Nouvel exemple de troubles de conduction intraventriculaire.*



17 août 1967 - 16 h 31 mn

FIG. 4. — Dans cette expérience les blocs auriculo-ventriculaires rythmés s'accompagnent d'une disparition transitoire des troubles de conduction intraventriculaire.



8 août 1967 - 18 h 21 mn

FIG. 5. — Lors de cet essai les troubles de conduction intraventriculaire disparaissent plus longtemps que lors de l'essai illustré par la figure 4.

330 — Fréquence ventriculaire maxima

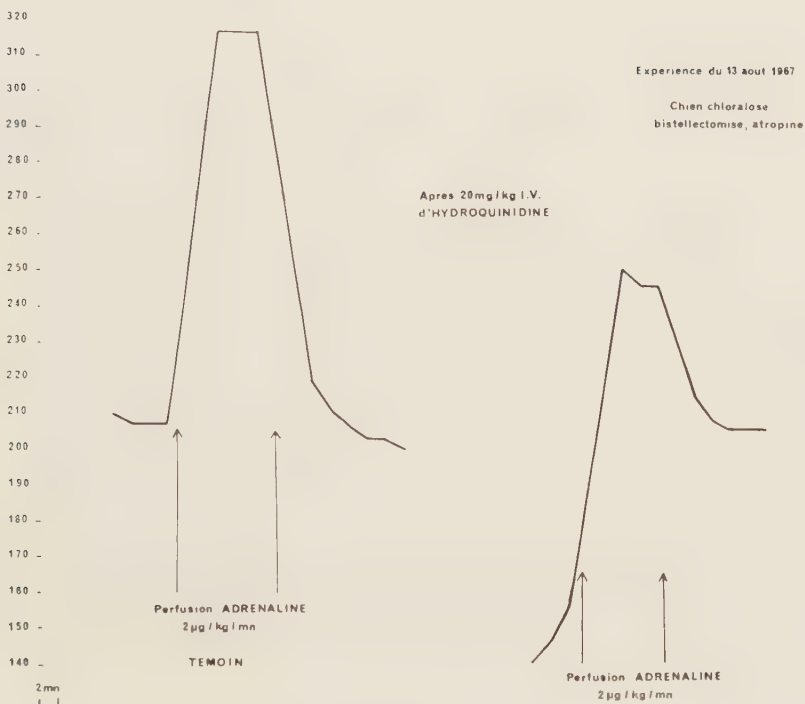


FIG. 6. — Avant hydroquinidine les effets dromotropes positifs de l'adrénaline disparaissent rapidement après la fin de la perfusion. Sous anti-arythmique 20 mg/kg, l'adrénaline corrige la réduction de la perméabilité du faisceau de His et cette correction est durable.

Expérience du 2 août 1967

Fréquence ventriculaire maxima

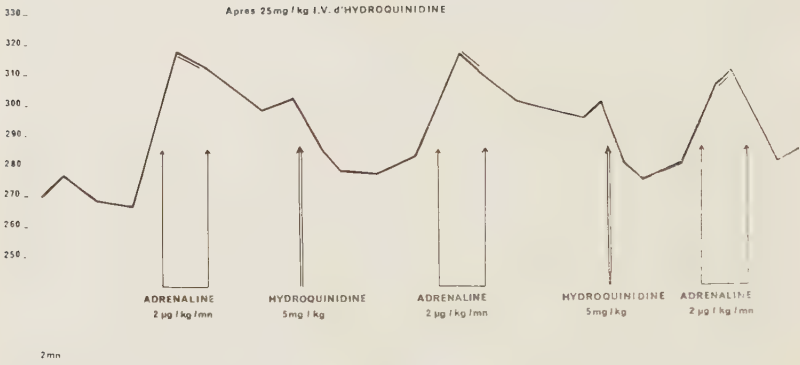


FIG. 7. — Exemple de l'antagonisme, sur la conduction auriculo-ventriculaire, de l'adrénaline et de l'hydroquinidine. Malheureusement un tel phénomène n'existe pas sur la pression artérielle, mais surtout l'adrénaline facilite les troubles de la conduction intraventriculaire.

Discussion

Dans l'expérimentation dont les résultats viennent ainsi d'être rapportés, la quinidine a été utilisée sous forme de gluconate de dihydroquinidine dont la teneur en principe actif est de 62 %.

Du fait de l'interférence des perfusions d'adrénaline ou d'isoprénaline sur certaines propriétés de l'antifibrillant on n'a pu tenir compte, dans l'exploitation globale des différents paramètres étudiés, que de ceux enregistrés avant l'intervention des catécholamines. C'est pourquoi les moyennes n'ont été calculées que pour les effets de quantités de dihydroquinidine égales ou inférieures à 25 mg/kg. Il s'agit là, à première vue, de doses thérapeutiques puisque la posologie maxima proposée pour ce produit est de 1,80 g, par conséquent de 30 mg/kg pour un sujet de 60 kg. Mais il faut noter que chez l'homme la voie d'administration est rarement autre qu'orale. Au contraire, c'est toujours directement dans le torrent circulatoire que la dihydroquinidine a été introduite. Etait ainsi réalisée une imprégnation rapide et brutale.

Au cours de cette recherche, on a observé d'assez nettes réactions individuelles qui rendent plus délicates les appréciations d'ensemble et qui diminuent les significations statistiques.

ACTION SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE.

L'action sur la fréquence cardiaque jusqu'à la dose de 25 mg/kg n'a jamais été considérable et ne possède pas de façon globale de réalité mathématique puisque dans les meilleurs cas, P reste compris entre 0,10 et 0,20. On peut cependant remarquer que l'évolution des courbes est différente selon qu'il s'agit de cœur dont l'innervation a été respectée ou d'organes dénervés. Dans le premier cas on observe, pour les petites doses, une légère tendance à l'accélération de 6,6 % pour 1 mg/kg. A 5 mg/kg, c'est à un abaissement auquel on assiste, mais on revient aux valeurs initiales pour

10 et 20 mg/kg. Au contraire, dans le deuxième cas, d'emblée il existe une tendance à la bradycardie. Existe-t-il, dans la première série, une compétition entre un effet vagolytique et une action sympathomimétique indirecte d'une part et une influence dépressive sur l'automatisme d'autre part ? Cela serait conforme avec l'opinion de certains auteurs précédemment cités. Dans la deuxième série, seul apparaît un ralentissement de l'activité du pacemaker.

Aux très fortes doses employées dans quelques cas on relève une certaine bradycardie. C'est ainsi que chez quatre chiens à innervation cardiaque intacte, l'injection d'une dose cumulative de 60 mg/kg de dihydroquinidine a abaissé en moyenne la fréquence cardiaque de 177 à 140 systoles par minute. Ces résultats sont à comparer à ceux de Nakano et Mc Loy qui, avec 51,2 mg/kg de quinidine, dépriment la fréquence cardiaque de chiens narcosés au pentobarbital d'une vingtaine de systoles seulement.

Certes, les conditions expérimentales qui ont été celles utilisées dans notre travail permettent mal d'analyser l'action de la quinidine sur la fréquence. Le chien narcosé, placé sous ventilation artificielle, car son thorax a été ouvert, ne permet pas une analyse très fine des résultats.

Cette question méritait d'être reprise. Nous avons connaissance d'essais en cours utilisant l'enregistrement téléélectrocardiographique chez le chien laissé en situation libre avant et après élimination chirurgicale soit de l'innervation cardio-modératrice ou accélératrice, soit de toute innervation cardiaque. L'administration orale de la quinidine rapproche aussi ces nouveaux essais des conditions thérapeutiques humaines.

ACTION SUR LA FORCE DES CONTRACTIONS MYOCARDIQUES.

Les effets dépresseurs de la quinidine sont classiquement admis. Expérimentalement, nous l'avons vu, c'est un sujet qui n'a que peu intéressé les chercheurs. Carney et coll., en 1962, utilisant comme nous des jauges de contrainte, estiment que 10 mg/kg de quinidine dépriment de façon transitoire la fonction inotrope ; 30 mg/kg ont une influence marquée et durable. Pour Nakano et Mc Cloy, 6 mg/kg n'ont aucune action. A partir de 12,8 mg/kg l'influence négative est nette et est fonction de la dose. Notre opinion est moins péjorative.

Jusqu'à 25 mg/kg de dihydroquinidine, aucune différence significative n'a été constatée. Et si nous reprenons le cas des chiens ayant reçu 60 mg/kg, on s'aperçoit qu'à cette forte posologie la force des contractions passe de 14,25 en moyenne à seulement 12,25 mm.

La divergence entre nos résultats et celle des auteurs précités vient-elle du fait que nous avons utilisé de l'hydroquinidine qui passe pour être moins toxique que la quinidine ?

Certes, nous étions là encore, assez éloignés de certaines conditions d'utilisation thérapeutique puisqu'il s'agissait ici de myocardiens sains. D'ailleurs, nous avons remarqué certaines susceptibilités individuelles. La force des contractions est passée de 20 à 13 mm pour 30 mg/kg chez le chien n° 2, de 24 à 13 mm pour 40 mg/kg chez le chien n° 3.

Cependant, en tout état de cause, l'action dépressive myocardique de la quinidine sur un muscle non altéré paraît tout à fait modeste aux doses thérapeutiques.

ACTION SUR LA CONDUCTION.

L'action de l'hydroquinidine sur la conduction auriculo-ventriculaire est fonction de l'innervation extrinsèque. Chez le chien normal, il faut atteindre la dose de 5 mg/kg pour obtenir une légère réduction de la fréquence ventriculaire maxima. La différence commence à être significative pour 20 mg/kg. Après dénervation, dès les premières injections de 1 mg/kg, on observe un abaissement des performances ventriculaires et le début de la signification statistique apparaît à 15 mg/kg. Mais il faut souligner que la technique expérimentale utilisée dans ce travail permet d'étudier la conduction auriculo-ventriculaire dans des conditions où une influence légère peut se manifester. Les possibilités maxima de perméabilité du faisceau de His sont diminuées alors que l'espace PR n'est pas encore affecté.

Cependant, si la fonction dromotrope paraît plus sensible à la quinidine que ne l'est l'automatisme ou la fonction inotrope, peut-être du fait d'une méthode d'analyse plus fine, les performances qu'elle permet sont encore très supérieures aux besoins physiologiques. A 25 mg/kg de dihydroquinidine, les ventricules sont encore capables de suivre un rythme imposé de 273 ± 27 chez le sujet entier et de 190 ± 34 sur le cœur dénervé pour des fréquences spontanées qui sont respectivement de 165 ± 15 et de 132 ± 19 .

Nos constatations sont donc en accord avec l'opinion des thérapeutes.

La conduction intraventriculaire est davantage affectée et cela à des doses relativement faibles. Ce fait est, lui aussi, corroboré par l'observation clinique qui montre une modification de QRS facilement obtenue à des doses thérapeutiques. C'est d'ailleurs un critère souvent retenu pour juger de l'imprégnation myocardique et des possibilités d'apparition d'effets secondaires parfois dangereux.

Or, ce qui est frappant, ce qui constitue le fait majeur de ce travail, est que les troubles de conduction intraventriculaire sont facilités par le système adrénergique. On entrevoit aussitôt la conséquence pratique. Il paraît théoriquement souhaitable d'utiliser la quinidine en association avec une substance susceptible de supprimer les effets du système orthosympathique sur le cœur, c'est-à-dire un β bloquant adrénergique. Plusieurs cliniciens ont déjà rapporté des observations dans ce domaine, ne voulant que réaliser l'addition des effets de deux drogues anti-arythmiques. Mais il est hors de doute que beaucoup hésiteront devant ce geste puisque quinidine comme β bloquant passent pour avoir des effets dépresseurs myocardiques. Cependant, il faut remarquer que dans le cas du propranolol l'inhibition des effets cardiaques du système adrénergique est obtenue à des doses relativement faibles, inférieures à celles employées pour avoir une action anti-arythmique ou anti-angoreuse. Cette dernière, notamment, apparaît, semble-t-il, à la condition que se manifeste une influence inotrope négative diminuant le travail cardiaque, donc la consommation d'oxygène.

Par conséquent, l'adjonction d'une faible dose de propranolol à la quinidine ne devrait guère présenter de danger et évitera certains inconvénients de l'alkaloïde de l'écorce de quinquina. Le Professeur Duchêne-Marullaz et ses collaborateurs ont d'ailleurs commencé l'étude des variations éventuelles de la toxicité de la quinidine en fonction des doses de propranolol. On voit l'intérêt de tels essais.

QUINIDINE ET ADRÉNALINE.

En tout état de cause, l'association d'adrénaline et de quinidine proposée par certains paraît plus dangereuse qu'utile. Certes, l'hormone surrénalienne est susceptible de corriger l'effet dromotrope négatif de la quinidine, mais ce dernier est plus important aux doses thérapeutiques. Par contre,

elle favorise les troubles de conduction intraventriculaire. On ne connaît pas les modifications ioniques que réalisent les catécholamines sur le myocarde. On a suggéré que l'adrénaline augmente le rythme cardiaque par réduction de la perméabilité aux ions potassium. Or, si cette perméabilité était réduite, puisque la sortie du potassium est responsable de la repolarisation, cette dernière devait être retardée. Or, Webb et Hollander (1956), Vaughan Williams (1963) ont montré que la force des contractions peut être très augmentée par l'adrénaline sans modification du potentiel d'action. De plus, si tel était le cas, la période réfractaire serait-elle aussi affectée et les catécholamines seraient des antifibrillants. Or, c'est bien le contraire que l'on observe.

Par ailleurs, la quinidine nous paraît bien se comporter comme un inhibiteur adrénergique α comme l'affirment la majorité des auteurs. Le seul avis divergeant est celui de Nakano et Mc Cloy qui affirment que l'action vaso-constrictrice de la noradrénaline n'est pas modifiée. Or, dans les essais dont nous rapportons les résultats, l'adrénaline perd rapidement tout pouvoir hypertenseur, ce qui vient encore souligner le manque d'intérêt de pallier les inconvénients de la quinidine, l'effet hypotenseur notamment par l'adrénaline.

Par contre, aux doses utilisées, nous n'avons pas noté du tout d'effets β bloquants.

Il suffit de remarquer que l'action inotrope positive de l'adrénaline et de l'isoprénaline est conservée et qu'il existe une différence de résultats suivant la présence ou l'absence du système adrénergique, ce qui ne serait pas si les récepteurs adrénergiques β avaient été bloqués.

On le voit, l'intérêt des conclusions que nous aurons à formuler réside d'une part dans la précision de certains effets de la quinidine et surtout sur cette notion qui peut déboucher rapidement sur une application pratique de l'association de quinidine avec de faibles doses d'agents β bloquants adrénergiques.

Conclusions

Au terme de cette étude, un certain nombre de conclusions peuvent être formulées :

1. Aux doses cumulatives de 1 à 25 mg/kg, l'hydroquinidine ne modifie pas de façon statistiquement significative dans les conditions expérimentales choisies ni la fréquence cardiaque, ni la force des contractions myocardiques enregistrées par jauge de contrainte.

2. Un effet dromotrope négatif apparaît à la dose de 20 mg/kg chez les chiens dont l'innervation a été respectée et à 15 mg/kg chez les chiens dont le cœur avait été dénervé. Il existe une différence de susceptibilité en présence ou en l'absence du système parasympathique. Cependant, des blocs auriculo-ventriculaires n'apparaissent qu'à très fortes doses et de façon inconstante.

3. Sous entraînement auriculaire on observe des troubles de la conduction intraventriculaire de façon quasi constante en présence du système nerveux adrénergique. Ce phénomène est exceptionnel sur le cœur dénervé.

4. L'hydroquinidine inhibe l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline. Est donc confirmée une influence α bloquante adrénergique. Les effets β mimétiques cardiaques ne sont pas influencés aux doses utilisées.

5. L'adrénaline, comme le système ortho-sympathique, facilite les troubles de conduction intraventriculaire.

6. Les catécholamines corrigent les effets dromotropes négatifs de l'hydroquinidine, et cette correction, quoique atténuée, persiste après l'arrêt de la perfusion de catécholamines.

Vu :

Le 10 juin 1968.

Le Président du Jury,

P. DUCHÊNE-MARULLAZ.

Vu :

Le 11 juin 1968.

Pour le Doyen :

L'Assesseur,

M. COULET.

Vu et permis d'imprimer

N° M./6/68

Le 26 juin 1968.

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Bibliographie

- ARMITAGE A.K. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 74.
- ARORA R.B., SHARMA J.N., TARAK T.K. et SAXENA Y.R. — *J. Pharmacol.*, 1963, 15, 151.
- BENNET L.L., RUBIN M.L., BLEVINS C.E. et BAIRD B. — *Amer. Heart J.*, 1961, 61, n° 4, 500-503.
- BRISCOE S. et BURN J.K. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, 42.
- CALESWICK J.R. — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1951, 102, 138.
- CARNEY E.K., ROSS J. et COOPER T. — *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1962, 43, 372.
- CATTELL Mc K. et CATTELL H. — *J. Pharmacol.*, 1926, 27, 260.
- COHN A.E. et LÉVY R.L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1920-1921, 18, 283.
- CONN H.L. — Edité par BANYAI A.L. et GORDON B.L., Chicago, 1964, Year-book Publishers.
- CONN H.L. et LUCHI R.J. — *Amer. J. of Medicine*, 1964, 37, 685.
- DALE H.H. — *Heart*, 1921, 9, 87.
- DICK H.L.H., Mc CAWLEY M.S., VOISS D.V. et KRUEGER J.D. — *Amer. Heart J.*, 1958, 56, 396-404.
- DREISBACH R.H. et HANLIK P.J. — *J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 1945, 83, 167.
- DUCHÊNE-MARULLAZ P. et LAVARENNE J. — *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 1288.
- FERRER M.I., HARVEY R.M., WERKO L., DRESDALE D.T., COURNAUD A. et RICHARDS D.W. — *Amer. Heart J.*, 1948, 36, 816.
- FINNEGAN T.R.L. et TROUNCE J.R. — *Brit. Heart J.*, 1954, 16, 341.
- GETTES L., SURAWICZ B. et SHIVE J.C. — *Fed. Proc.*, 1962, 21, 134.
- GILBERT J.L., LANGE G., POLEVVOY I. et BROOKS Mc C.C. — *J. Pharmacol.*, 1958, 123, 9-15.
- GILBERT J.L., SIEBENS A.A., HOFFMAN B.F., BELFORD J., WOSKE H.M. et BROOKS C. Mc C. — *Fed. Proc.*, 1951, 10, 298.
- GOLD H. et MODELL W. — *J. Pharmacol.*, 1932, 46, 357.
- GOODFORD P.J. et VAUGHAN WILLIAMS E.M. — *J. Physiol.*, 1962, 160, 483-493.
- GOTTSEGEN G. et OSTORE E. — *Amer. Heart J.*, 1963, 65, n° 1, 102-109.
- HAUGAARD N. — Edité par SHERMAN M., BETHESDA, 1964, U.S. Dept of Public Health.
- HECHT H.H. — *Ann. New York Acad. Sc.*, 1957, 65, 700.
- HIATT E.P. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160-212.
- HOFFMAN B.F. et CRANEFIELD P.F. — New York, 1960, Mc Grow Hill.
- HOLLAND W.C. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, 190, 492.
- JAMES T.N. et NADEAU R.A. — *Amer. Heart J.*, 1964, 67, n° 6, 304-311.

- JOHNSON E.A. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1956, 117, 237.
- KLEIN R.L., HOLLAND W.C. et TINSLEY B. — *Circ. Res.*, 1960, 8, 246.
- KWIT N.T. et GOLD H. — *J. Pharmacol.*, 1934, 50, 180.
- LU G. — *J. Pharmacol.*, 1951, 103, 441.
- LUCHI R.J., HELWIG J. Jr. et CONN H.L. Jr. — *Amer. Heart J.*, 1963, 65, n° 3, 340-348.
- LYON A.F. et DEGRAFF A.C. — *Amer. Heart J.*, 1965, 69, n° 5, 713-715.
- Mc CAWLEY M.S., DICK H.L.H., KRUEGER J.D. et VOISS D.V. — *Amer. Heart J.*, 1958, 56, 405.
- NAKANO J. et Mc CLOY R.B. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1967, 168, 400.
- NATHANSON M.H. et MILLER H. — *Circulation*, 1952, 6, 238.
- NELSON E.E. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1927, 33, 186-197.
- NICKEL S.N. et THIBEAudeau Y. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1961, 85, 81.
- NYE C.E. et ROBERTS J. — *J. Pharmacol. Exp. Ther. U.S.A.*, 1966, 152, n° 1, 67-74.
- ROBERTS J., STADTER R.P., CAIROLI V. et MOODELL W. — *Circ. Res.*, 1962, 11, 758-764.
- ROWE C.C., EMANUEL D.A., MAXVELL C.N., BROWN J.S., CASTELLIO C., SCHUSTER B., MURPHY Q.R. et CRUMPTON C.W. — *J. Clin. Invest.*, 1957, 36, 844.
- SCHMID J.R. et HANNA C. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1967, 156, 331.
- SCOTT R. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1946, 84, 184.
- SWAIN H.H. et WEIDNER C.L. — *J. Pharmacol.*, 1957, 120, 137-148.
- TORCHIANA M.L., ANGELAKOS E.T. — *Arch. Int. Pharmacodyn., Belg.*, 1964, 150, n° 3-4, 379-383.
- VALORA N., FIDANZA A., NEI V. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1964, 40, n° 7, 305-308.
- VALORA N. et NEI V. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1964, 40, n° 8, 367-368.
- VAUGHAN WILLIAMS E.M. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 13, 276.
- WALLACE A.G., CLINE R.E., SEALY W.C., YOUNG W.G., TROYER W.G. — *Circ. Res.*, 1966, 19, 960.
- WATANABE Y., DREIFUS L.S. et LIKOFF W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1963, 12, 702.
- WEIDMANN S. — *J. Physiol.*, 1955, 129, 568.
- WEST T.C. — *Czechosl. Med. Press*, 1964, 23,5×16,5, 133-148.
- WEST T.C. et AMORY D.W. — *J. Pharmacol.*, 1960, 130, 183-193.
- WILLIAMS E.M.V. et SZEKERES L. — *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, 1961, 17, n° 3, 424-432.

